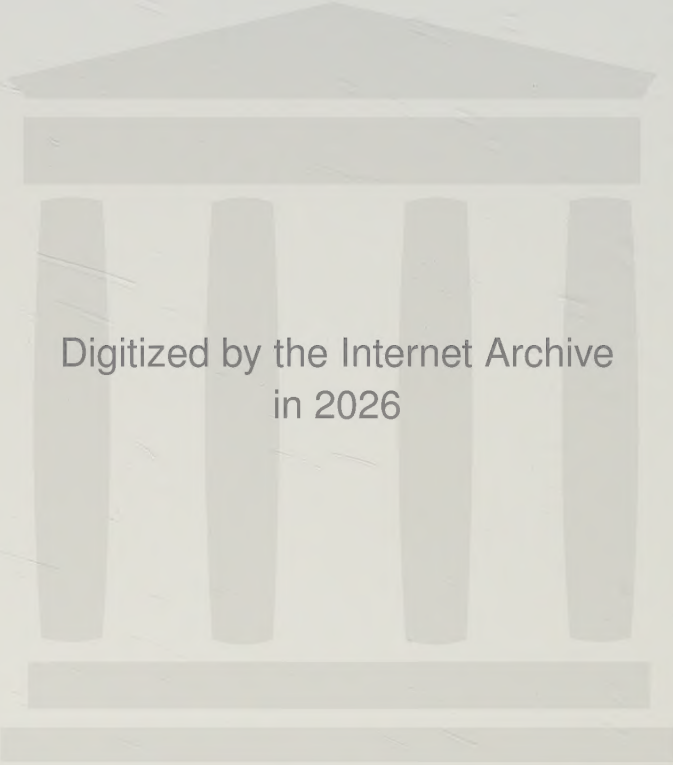


Maligne
hormonaktive
Ovarialtumoren

(Eine Literaturübersicht)

Edwin Hertkorn

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555626_0088

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK II DES KLINIKUMS
GROSHADERN

DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Komm. Vorstand: Professor Dr. Hans J. Karl

MALIGNE HORMONAKTIVE
OVARIALTUMOREN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Edwin Hertkorn
aus Kelheim

München 1976



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. H.J. Karl

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8. 2. 1977

INHALTSVERZEICHNIS

A) EINLEITUNG	7
1. Fragestellung	7
2. allgemeine statistische Angaben	8
3. Hormonaktivität	10
4. Morphologische Einteilung	11
B) HAUPTTEIL	14
I. Choriongonadotropine produzierende Ovarialtumoren	14
1. Charakteristik des HCG	14
a) Hormontyp	14
b) Wirkung	14
c) Vorkommen	15
2. Charakteristik der Tumoren	15
3. Klinische Symptomatik	17
4. Hormonausscheidung	18
a) HCG	18
b) hypophysäre Gonadotropine	21
c) Steroide	21
d) Alpha-Fetoprotein	23
5. Zusammenfassung	24
II. Thyroxin produzierende Ovarialtumoren	24
1. Hormontyp	24
2. Allgemeine Tumorcharakteristik	25
3. Hormonaktivität	25
4. Übersicht	28
III. Serotonin produzierende Ovarialtumoren	28
1. Hormontyp	28
2. Charakteristik der Tumoren	29
3. Klinische Symptomatik	30
4. Hormonausscheidung	32
5. Übersicht	34

IV. Androgene oder Östrogene produzierende Ovarialtumoren	35
1. virilisierende Ovarialtumoren	35
a) Arrhenoblastom	35
a 1) Hormonausscheidung	37
a 1a) 17-Ketosteroide	37
a 1b) Testosteron	41
a 1c) Gonadotropine	41
a 1d) Pregnantriol	42
a 1e) übrige Steroide	42
a 2) Steroide im Plasma und im Tumor	42
a 3) Biosyntheseuntersuchungen	45
a 3a) physiologische ovarielle Steroidproduktion	45
a 3b) Biosyntheseuntersuchungen am Arrhenoblastom	47
a 4) Übersicht	50
b) Hiluszelltumor	50
b 1) Tumorcharakteristik	50
b 2) Steroidausscheidung	51
b 3) Plasmasteroide	52
b 4) Biosyntheseuntersuchungen	53
b 5) Übersicht	55
c) Lipoidzelltumor	56
c 1) Tumorcharakteristik	57
c 2) Steroidausscheidung	58
c 2a) 17-Ketosteroide	58
c 2b) Testosteron	60
c 2c) übrige Steroide	60
c 3) Plasmasteroide	61
c 4) Tumorsteroidgehalt	62
c 5) Biosyntheseuntersuchungen	63
d) Gynandroblastom	64
d 1) Tumorcharakteristik	64
d 2) Steroidausscheidung	64
d 3) Plasmasteroide	65

	5
e) Gonadoblastom	66
e 1) Steroidausscheidung	67
e 2) Biosyntheseuntersuchungen	68
e 3) Zusammenfassung	69
f) Tumoren mit Stromaluteinisierung	69
f 1) Brennertumor	70
f 2) Krukenberg-Tumor	70
f 3) Zystadenokarzinom	73
2. Östrogene produzierende Ovarialtumoren	75
a) feminisierende Mesenchymome - Charakteristik	75
a 1) Granulosazelltumor	75
a 2) Thekazelltumor	75
a 3) Granulosathekazelltumor	76
a 4) Symptomatik	76
b) Enzymaktive Stromazellen	77
b 1) Symptomatik	79
c) Hormonausscheidung	79
c 1) Östrogene	79
c 2) Gonadotropine	80
c 3) Pregnan diol	80
c 4) 17-Ketosteroide	80
d) Plasmasteroide	81
e) Tumorsteroidgehalt	82
f) Biosyntheseuntersuchungen	82
f 1) feminisierende Mesenchymome	82
f 2) Brennertumor	83
f 3) metastatische Ovarialkarzinome	83
g) Annulotubulär - Tumor	84
h) Übersicht	85
V. Corticosteroide produzierende Ovarialtumoren	86
1. Lipoidzelltumor	86
a) hormonelle Abhängigkeit	86
b) Hormonausscheidung	86
c) Tumorsteroidgehalt	87

	6
d) Biosyntheseuntersuchungen	88
d 1) physiologische Steroidbiosynthese der NNR	88
d 2) Inkubationsstudien	88
2. Sertoli-Zelltumor	90
a) Steroidausscheidung	90
b) Biosyntheseuntersuchungen	90
3. Adenokarzinom	92
4. Übersicht	93
VI. Paraneoplastisches Syndrom bei Ovarialtumoren	94
1. Hämolytische Anämie	94
2. Hypoglykämie	96
3. Hyperkalzämie	96
4. Cushing-Syndrom	98
5. Polyzythämie	100
6. Übersicht	101
VII. Diskussion	102
C) SCHLUSS	
Zusammenfassung	110
LITERATURVERZEICHNIS	113

EINLEITUNG

Die vorliegende Arbeit referiert über den derzeitigen Stand unserer Kenntnisse bei malignen, hormonaktiven Ovarialtumoren.

1. Fragestellung

- a) In den letzten zwei Jahrzehnten kam es auf diesem Gebiet zu einer raschen Entwicklung, insbesondere infolge der verbesserten Laboratoriumsdiagnostik; hier soll durch eine Zusammenfassung neuester Erkenntnisse eine Lücke geschlossen werden.
- b) Trotz zahlreicher Versuche gibt es heute noch keine Klassifikation, die sowohl den Gynäkologen als auch den Pathologen befriedigen kann; bisher wurden die Ovarialtumoren hauptsächlich nach ihrem klinischen Verhalten (gut-bösartig, funktionierend-nichtfunktionierend) und nach morphologischen, histologisch - histogenetischen und embryologischen Kriterien eingeteilt. Hier soll vor allem die histochemische Leistung dieser Tumoren abgehandelt werden. Genauere Nachweismethoden und Biosyntheseuntersuchungen der gebildeten Hormone gestatten eine exaktere Zuordnung, als die rein morphologischen Kriterien.
- c) Für die allgemeine Tumorforschung dürften insbesondere die malignen hormonaktiven Ovarialtumoren von Bedeutung sein (paraneoplastisches Syndrom, Carcinogenese des Endometrium-Carcinoms).

2. Allgemeine statistische Angaben

Der Anteil der Ovarialkarzinome an den "gynäkologischen Malignomen" beträgt 10 bis 20%. Etwa 5% der Karzinome bei Frauen sind Ovarialkarzinome, jedoch wird neuerdings über eine relative Zunahme berichtet; so betrug in Göttingen der Anteil der Ovarialkarzinome 18,2% (77). 20 bis 30% der Ovarialtumoren sind maligne. Eine rassische Disposition ist anzunehmen, so ist für die Jahre 1962/63 in Japan eine Mortalitätsrate von 1,69 und in Dänemark von 11,02 auf 100.000 Frauen errechnet worden. Unverheiratete und sozial besser gestellte Frauen werden bevorzugt befallen. Buka (26) fand, daß 30% der primären Ovarialkarzinome bei Nichtgebärenden und 78% bei Patientinnen mit nicht mehr als zwei Kindern vorkommen.

Je nach der Histologie des Tumors ist die Altersverteilung unterschiedlich; 91,6% aller Ovarialkarzinome wurden bei Frauen über 40 Jahren gefunden; das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 56,7 Jahren (10). Die epithelialen Geschwülste befallen besonders ältere Frauen, dagegen waren 75% der Teratomträgerinnen unter 26 Jahren und 75% der Disgerminompatientinnen unter 25 Jahren (31).

Wie bereits erwähnt, bestehen im Auftreten von Ovarialkarzinomen auch deutliche geographische Unterschiede. Stadel (187) konnte mit seinen Untersuchungen eine Beziehung zwischen Jodaufnahme und Inzidenz von Ovarialkarzinomen nachweisen. Danach bewirkt eine zu geringe Jodaufnahme eine erhöhte Gonadotropin-Stimulierung, diese wiederum führt zu einem Hyperöstrogenismus mit gesteigerter Östron- und Östradiolproduktion bei relativ geringer Östriolproduktion. Dieses veränderte endokrinologische Milieu kann das Auftreten eines Ovarialkarzinoms begünstigen. Östrogene selbst sind wohl nicht carcinogen, aber sie stimulieren das Wachstum atypischer Zellen. So konnte Noble(127) an Ratten

gehäuft Karzinome nach Östrogenstimulation finden. Signifikant ist auch das Vorkommen von Endometrium-Karzinomen und -Präkanzerosen bei feminisierenden Tumoren (46,75% in der Prämenopause, 70,8% in der Postmenopause)(68).

Das Ovarialkarzinom kommt bei Kindern sehr selten vor, weniger als 3% aller Ovarialkarzinome finden sich bei Mädchen unter 20 Jahren. Es treten alle histologischen Formen auf, aber die germinativen Tumoren machen über die Hälfte der Malignome aus (79). In etwa 50% liegt eine Pubertas praecox vor. Klinisch unterscheiden sich die Ovarialkarzinome nicht wesentlich von denen bei Erwachsenen. Annähernd 20% der Ovarialtumoren bei Kindern sind maligne.

Bei etwa 40% der Ovarialkarzinome findet sich eine erhöhte Östrogenausscheidung. In den meisten Fällen ist auch die Ausscheidung der 17-Ketosteroide vermehrt, während die der 17-Hydroxycorticoide verringert ist. Außerdem kommt es gehäuft zur Steigerung des Grundumsatzes und der Jodaufnahme (37).

Seit 40 Jahren hat sich in der Prognose des Ov-cas, die um 20% 5-Jahresheilung liegt, keine wesentliche Besserung ergeben. 60 bis 80% der Tumoren werden erst im Stadium III und IV, aber nur 11% im Stadium I diagnostiziert. (178)

Beim Stadium I wurden in 80% der Fälle 5-Jahres Heilung, in allen übrigen Stadien 33% beobachtet. Bei neueren Beobachtungen lag die 5-Jahres Heilung bei 40,4%: 100% im Stadium I, 75,7% im Stadium II, 51,6% im Stadium III und 4,9% im Stadium IV (85). Unter zytostatischer Behandlung überlebten in den Stadien III und IV 87% 6 Monate, 64% 1 Jahr, 28% 2 Jahre, 12% 3 Jahre und 7% 4 Jahre (123).

In der Diagnostik wurden bisher außer hormonanalytischen Daten auch enzymologische Untersuchungen angewandt; dabei zeigte sich im Serum von Karzinompatientinnen eine Erhöhung insbesondere der Lactatdehydrogenase,

der Hydroxybutyratdehydrogenase, der Phosphohexose-Isomerase; in der Tumorflüssigkeit eine signifikant erhöhte LDH - Aktivität (89,146).

Prognose der malignen Ovarialtumoren (77)

Klinik	Zeitraum	5-Jahres Heilung
Gießen	1937 - 1951	14,1 %
	1951 - 1960	21,4 %
Halle Wittenberg	1955 - 1964	23,0 %
New York	vor 1951	28,0 %
	nach 1951	40,0 %
Warschau	1958 - 1964	14,0 %
Tel Aviv	1933 - 1955	8,3 %
	1956 - 1964	21,5 %
Montreal	1951 - 1956	32,2 %
Wien	1958 - 1962	20,3 %
Moskau	1964 - 1969	40,4 %

3. Hormonaktivität

Folgende Ursachen für Hormonüberproduktion oder inkorrekte Hormonproduktion sind bekannt:

- a) Übermäßige Produktion der normalen glandulären Sekretion; z.B. Östrogenüberproduktion bei hormonaktiven Ovarialtumoren.
- b) Übermäßige oder normale Produktion durch eine ektoptische Drüse; z.B. Struma ovarii.
- c) Disproportionierte Überproduktion in Folge besonderer Gegebenheiten; z.B. Stromaluteinisierung oder Stromainvasion durch metastasierendes Karzinom.
- d) Veränderte Aufteilung der Hormonsekretion infolge Modifizierung des Enzymsystems bedingt durch gewisse Tumoren.
- e) Produktion von hormonalen Substanzen, die normaler-

weise nicht von dem vorhandenen Tumorgewebe ausgehen; z.B. HPL - Produktion durch Ovarialtumor (180). Endokrine Aktivität in Verbindung mit hormonell inaktiven Geschwülsten ist wohlbekannt. So sind Tumoren beschrieben mit "enzymaktiven Stromazellen" (EASC), die Östrogen, Androgen und gelegentlich auch Progesteron bilden (12,53).

In 24,9% der Fälle von primären Ovarialkarzinomen fanden sich vaginale Blutungen, die in 17,9% nicht als Tumorblutungen zu erklären waren. Sie werden als Ausdruck enzymaktiver Stromazellen-Hormonwirkung gedeutet; diese EASC werden in 30 bis 60% aller Ovarialtumoren gefunden. Planimetrische Messungen ergaben einen Volumenanteil der EASC zwischen 2,4 und 6%.

Das Enzymmuster der EASC entspricht dem der Theka des reifenden Follikels und des Corpus luteum, woraus eine Steroidproduktion dieser Zellen abgeleitet werden kann (75).

4. Morphologische Einteilung

Unter dem Oberbegriff Ovarialtumor werden Tumoren zusammengefaßt, die in ihren biologischen Eigenschaften stark differieren. Für ein und denselben Tumortyp existieren meist mehrere Bezeichnungen; außerdem liegt keine einheitliche histologische Klassifikation vor und es bestehen unterschiedliche Meinungen, welche als echte Tumoren aufzufassen sind.

Janovski (79) teilte die Tumoren entsprechend der Embryogenese der Gonaden ein.

- A) Geschwülste aus Derivaten des paramesonephrischen Zölomepithels^x
- B) Geschwülste aus Derivaten des sexuell nicht differenzierten Gonadenmesenchyms
- C) Geschwülste aus Derivaten des sexuell differenzierten Gonadenmesenchyms^x

- D) Geschwülste der Keimzellen^x
- E) Geschwülste aus Derivaten des mesonephrischen Systems
- F) Geschwülste aus Gewebsheterotopien^x
- G) metastatische Geschwülste^x

(^x=Hormonproduktion möglich)

Hier seien nur die Tumoren aufgeführt, bei denen eine Hormonproduktion bekannt ist:

- A) fakultativ maligne: proliferierendes mucinöses Zystadenom ohne Stromainvasion
 - maligne: seröses, mucinöses Zystadenokarzinom
 - endometrioides Adenokarzinom
 - malignes Zystadenofibrom
 - hellzelliges Karzinom
 - undifferenziertes Karzinom
- C) fakultativ maligne: Granulosazelltumor
 - Thekazelltumor
 - Granulosa - Thekazelltumor
 - Arrhenoblastom
 - Hiluszelltumor
 - Gynandroblastom
 - Annulotubulärtumor
 - unklassifizierbarer Tumor
- D) fakultativ maligne: Geschwulstbildung in zystischen oder soliden Teratomen
 - Geschwulstbildung im Struma ovarii
 - Karzinoidtumor
- maligne: Disgerminom
 - Teilumtumor
 - Choriokarzinom
 - Polyembryom
 - malignes Teratom
 - Gonadoblastom
- F) maligne: Nebennierenresttumor
- G) maligne: Krukenberg-Tumor
 - metast. Karzinoidtumor
 - metast. Karzinom mit Stromaluteinisierung

Eine besondere Bedeutung kommt den sogenannten Keimdrüsenstromatumoren zu, die 3 bis 5% aller Ovarialtumoren ausmachen. Zu den Stromazellen der Keimdrüsen werden die Granulosazellen des Ovarialfollikels, die Thekazellen, die Sertolischen Stützzellen der Hodenkanälchen, die interstitiellen Leydig-Zellen der männlichen Keimdrüse und die undifferenzierten Vorstufen der erwähnten Elemente gerechnet; dementsprechend können sich auch Tumoren mit verschiedener Hormonaktivität aus diesen Stromazellen entwickeln.

Entsprechend der oft erheblichen Entdifferenzierung des Tumorgewebes bereitet die histologische bzw. histogenetische Einteilung in manchen Fällen beträchtliche Schwierigkeiten. Sie ist unter Umständen nur im Zusammenhang mit dem klinischen Bild mit einiger Wahrscheinlichkeit möglich; außerdem kann das histologische Bild in verschiedenen Abschnitten desselben Tumors stark variieren.

Andererseits ist die endokrine Wirkung eines Tumors auch kein absolutes Kriterium für dessen Einteilung, da verschiedene Tumor-Zelltypen eine gleichartige Hormonsekretion aufweisen können, d.h. morphologische Veränderungen nicht mit einer solchen des Enzymmusters einhergehen müssen.

Aus praktischen Gründen werden im Folgenden die endokrinaktiven Ovarialtumoren entsprechend ihrer klinischen Wirkung eingeteilt.

H A U P T T E I L

I. CHORIONGONADOTROPINE PRODUZIERENDE OVARIALTUMOREN

1. Charakteristik des Choriongonadotropins

a) Hormontyp

Das Choriongonadotropin (HCG) wird in der Langhansschen Zellschicht der Chorionzotten der Placenta gebildet. Biochemisch handelt es sich um ein Glykoprotein, bestehend aus zwei Untereinheiten alpha und beta; wobei die β -Kette hormonespezifisch ist. Nach Untersuchungen von Carlson (30) setzt sich die Peptidkette von HCG- β aus einer Sequenz von 147 Aminosäuren zusammen; danach liegt das errechnete Molekulargewicht bei 23.000.

b) Wirkung des HCG

HCG unterscheidet sich in seiner Wirkung nicht sehr von LH; es stimuliert sowohl die weiblichen als auch die männlichen Keimdrüsen. HCG beschleunigt die Östrogensynthese; eine Steigerung der Progesteronbildung im Corpus luteum wurde auch beobachtet (99). Diskutiert wird, ob HCG während der Gravidität für den Fötus ein adrenokortikotropes Hormon darstellt, das bei diesem die Bildung von Dehydroepiandrosteron stimuliert, welches dann zur Östrogensynthese in der Placenta verwertet wird.

Poliak (152) zeigte, daß HCG-Gaben bei Frauen in der Postmenopause zur Hyperplasie der Hiluszellen mit deutlicher Östrogenaktivität führten. Dabei war in den Hiluszellen eine sehr hohe β -Hydroxybutyratdehydrogenase-Aktivität vorhanden; die 3β -ol Steroiddehydrogenase-Aktivität war eindeutig mit δ^4 -Androstene- 3β , 17β -diol als Substrat, aber sehr gering mit Dehydroepiandrosteron als Substrat. Charakteristisch für die gleichzeitige Stromahyperplasie war die Aminopeptidase-Aktivität..

Durch HCG werden die Endopeptidasen des Corpus luteum aktiviert, während die des Liquor folliculi gehemmt werden (84). HCG bewirkt eine Beschleunigung des Zitronen-

säurezyklus (196), eine Aktivierung der Kohlensäureanhydratase im Fortpflanzungstrakt (105) und der Histaminase im Endometrium (4); außerdem besteht eine Abhängigkeit des Phosphorstoffwechsels in den Ovarien (155).

c) Vorkommen

HCG läßt sich im Urin schwangerer Frauen nachweisen; eine hohe Produktion findet insbesondere im 2. und 3. Graviditätsmonat statt. Kann man außerhalb der Schwangerschaft HCG nachweisen, so bedeutet dies, daß HCG produzierendes Gewebe vorhanden sein muß; extragenitale HCG-Produktion ist von Tumoren fast aller Lokalisationen beschrieben (180).

2. Charakteristik der Tumoren

Die Ovarialtumoren germinativen Ursprungs zeigen in ihrem biologischen Verhalten Totipotentialität; es kann also bei allen Formen zur HCG-Produktion kommen. Eine HCG-Ausscheidung im Urin findet sich auf jeden Fall beim Choriokarzinom und ist - wenn auch in wesentlich geringerem Prozentsatz - beim Disgerminom, Teratokarzinom, Embryonalkarzinom, Gonadoblastom und bei germinativen Mischtumoren nachgewiesen; außerdem ist eine HCG-Produktion bei einem undifferenzierten Mesenchymom (176), sowie bei mucinösen und papillären Zystadenokarzinomen bekannt (33).

Nach Zondek (209) ist eine HCG-Bildung durch diese Tumoren aber nur denkbar, wenn sie von placentaren Elementen ausgehen; nach neueren Untersuchungen besteht jedoch auch die Möglichkeit, daß sich Karzinomzellen zu Riesenzellen mit HCG-Produktion differenzieren bzw. entdifferenzieren können (33).

Das Choriokarzinom des Ovars ist selten. Es kann sich a) aus totipotentiellen Keimzellen, b) aus Placentagewebe einer Extrauterin gravidität, c) aus einem Teratom und d) metastatisch entwickeln. Die Wahrscheinlichkeit eines primären Auftretens liegt bei 1:392 Millionen.

Die Prognose ist je nach Ursprung unterschiedlich; bei teratoidem Ursprung (fast 100 % letal) (109) ist sie wesentlich schlechter als bei placentarem Ursprung (50 % 5-Jahressterblichkeit).

Beim Disgerminom ist die HCG-Produktion geringer; die 5-Jahressterblichkeit liegt bei 65 % (79).

Die HCG-Produktion beim Teratokarzinom beruht darauf, daß Choriongewebe im Tumor vorhanden ist. Insgesamt ist die Prognose äußerst schlecht. Nach Seyfarth (17) beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit 8 Monate; nach 1/2 Jahr waren 45 %, nach 1 Jahr 15 % und nach 3 Jahren 5 % der Patientinnen am Leben.

Das sehr seltene Embryonalkarzinom ist ein äußerst maligner Tumor mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 13,5 Monaten (124).

Das Gonadoblastom, ein Misch tumor aus Keimzellen, Sertoli-Granulosazellen und interstitiellen Leydigzellen kommt bei chromosomal abnormen Tumorträgerinnen vor; der Tumor ist fast immer gutartig.

Wenige Angaben liegen über andere Misch tumoren vor. Es können auch alle germinativen Tumortypen in einem Tumor vereinigt sein; relativ häufig ist die Kombination mit einem Embryonalkarzinom.

Die histologische Diagnose ist in vielen Fällen ungenau und in manchen Präparaten konnten weder Choriongewebe noch Riesenzellen nachgewiesen werden. Auch bei Tumorgesamtuntersuchungen kann es schwierig sein, Choriongewebe zu identifizieren, da der Primärtumor sehr klein oder vernarbt sein kann. Außerdem sind die, insbesondere früher, angewandten HCG-Nachweisreaktionen nicht spezifisch. Da aber gleichzeitig bekannt ist, daß es beim Disgerminom und Gonadoblastom zu erhöhter Produktion hypophysärer Gonadotropine kommen kann, muß die Hypophyse als Gonadotropinquelle ausgeschlossen werden, bzw. die Nachweismethoden müssen spezifisch für HCG sein.

3. Klinische Symptomatik

Alle germinativen hormonaktiven Ovarialtumoren - mit Ausnahme des Gonadoblastoms - zeigen eine ähnliche klinische Symptomatik.

Die Tumoren treten unilateral auf, die Bevorzugung einer Seite konnte nicht nachgewiesen werden. In Folge der Hormonproduktion beim Choriokarzinom zeigt das kontralaterale Ovar eine thekaluteinzystische Veränderung. Von 97, in der neueren Literatur bekannten ovariellen Choriokarzinomen traten 32 in Verbindung mit einer Schwangerschaft auf bei Frauen bis zu 48 Jahren; 67 fanden sich ohne Schwangerschaft und kamen hauptsächlich bei Kindern vor; von diesen waren 32 Teil eines Teratokarzinoms, 25 waren reine Choriokarzinome; 6 waren in Verbindung mit einem Embryonalkarzinom und 4 mit einem Disgerminom. Bisher sind nur 3 Fälle von HCG-Aktivität jenseits der Menopause bekannt und zwar ein muzinöses und zwei papilläre Zystadenokarzinome mit trophoblastischer Differenzierung (33).

In über der Hälfte der Fälle kommt es zur Metastasierung, beim primären Choriokarzinom und beim Embryonalkarzinom in 100 %; die Prognose ist also äußerst ungünstig.

Das von den Tumoren produzierte HCG weist den gleichen biologischen Effekt auf, wie das HCG, das bei Schwangeren nachweisbar ist. So kommt es auch in diesen Fällen zu einer positiven Schwangerschaftsreaktion. Treten die Tumoren bei kleinen Mädchen auf, so sind Zeichen von isosexueller Frühreife zu beobachten; nach der Pubertät fallen insbesondere menstruelle Irregularitäten und typische Schwangerschaftsveränderungen auf.

Entsprechend den Schwangerschaftsveränderungen kann es zu einer Hyperplasie der Schilddrüse, sowie zur Atrophie der Nebennierenrinde kommen. Nach Odell (134) tritt beim Choriokarzinom gelegentlich eine leichte Hyperthyreose auf mit Erhöhung des PBI und der Jodaufnahme, aber kaum mit klinischen Symptomen. Als Ursache dafür konnte eine

TSH-ähnliche Substanz im Tumor nachgewiesen werden.

Außerdem wurde in einigen Tumoren HPL nachgewiesen. Dieses hat eine schwache somatotrope Wirkung, ähnlich der von Wachstumshormon, ferner eine mammotrope und luteotrope Aktivität ähnlich der von Prolaktin (42); während der Gravidität wird eine Funktion als physiologischer Insulinantagonist (42) und im Steroidstoffwechsel der Placenta diskutiert.

4. Hormonausscheidung

Neben der HCG-Produktion durch diese Ovarialtumoren, lassen sich genau wie in der Placenta HPL und eine TSH-ähnliche Substanz nachweisen; insofern ahmt das Tumorgewebe eine hypophysäre Funktion nach; gleichzeitig bewirken diese Tumoren eine Veränderung der ovariellen Steroidproduktion.

a) HCG-Ausscheidung

Excessiv hohe HCG-Spiegel liegen beim Choriokarzinom vor; die HCG-Werte im Urin bewegen sich in der Größenordnung von über 100 000 IE/l, was die Diagnose bereits sehr wahrscheinlich macht. Die HCG-Produktion durch den Tumor zeigt sich darin, daß nach Ovariectomie der HCG-Spiegel absinkt, um jedoch nach kurzer Zeit mit der Bildung weiterer Metastasen wieder anzusteigen; dabei kann der Ausgangswert um ein Vielfaches übertroffen werden. (201)

Wie Tafel 1 zeigt, ist die HCG-Produktion am höchsten beim Choriokarzinom; meist liegen die Werte zwischen 200 000 und 800 000 IE/l. Einzelne Fälle mit Werten über 2 000 000 IE/l sind bekannt. Die sehr hohen Werte sind meist postoperative Werte, also bedingt durch die Metastasen des Primärtumors.

Beim Teratokarzinom liegen die Werte gewöhnlich weit niedriger, nur vereinzelt werden hohe Werte bis 200 000 IE/l erreicht. Die meisten Urinanalysen ergeben zwischen 20 000 und 50 000 IE/l; noch niedrigere Werte finden sich beim

primäres Choriokarzinom (109)	331 392
metastatisches Choriokarzinom (78)	640 000
Disgerminom-Mischtumor (95)	2 560 000
Disgerminom (74)	4 000
Disgerminom + Choriokarzinom (122)	40 000
Teratokarzinom (15)	120 000
Embryonal-Ca (124)	780
Gonadoblastom (111)	208
Choriogonadoblastom (198)	12 500
undifferenziertes Mesenchymom (176)	430
papilläres Zystadenokarzinom (33)	25 000
mucinöses Zystadenokarzinom (33)	1 720

Tafel 1

HCG-Ausscheidung bei germinativen Ovarialtumoren IE/1

Fall 1	Disgerminom + Choriokarzinom (95)
	präoperativ 25 000
	postoperativ
	2. Tag 10 000
	5. Tag 2 000
	30. Tag 3 000
	75. Tag 320 000
	96. Tag 2 560 000
	103. Tag 1 280 000
	105. Tag Exitus

Fall 2	
Choriogonadoblastom (198)	
präoperativ	12 500
9 Tg. postop.	1 600
18 Tg. postop.	1 600
72 Tg. postop.	1 600

Fall 3	
papilläres Zystadenokarzinom	
1. Tag postop.	25 000
31 Tg. postop.	20 000
37 Tg. postop.	Exitus

Tafel 2

Verlauf der HCG-Ausscheidung (IE/1)

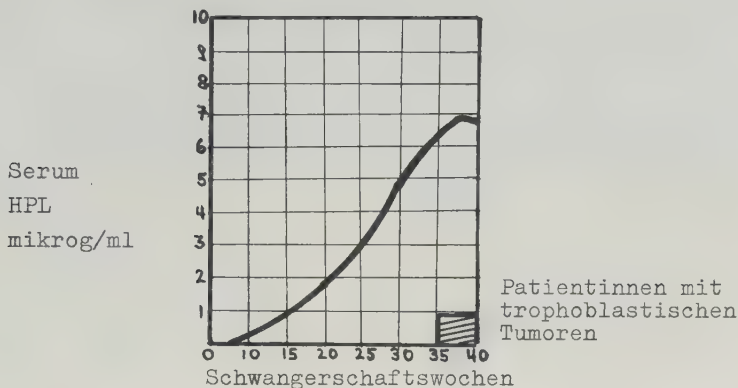
Embryonalkarzinom sowie bei HCG-produzierenden Zystadenokarzinomen; während bei Mischtumoren wiederum sehr hohe Werte bekannt sind.

Die quantitativen Untersuchungen bestätigen auch, daß der zunächst hohe HCG-Spiegel nach der Ovariectomie auf relativ niedrige Werte absinkt. In einem Fall sank der Wert von 25 000 IE/l auf 2 000 IE/l; nach einigen Wochen stieg der HCG-Spiegel mit dem Auftreten von Metastasen beträchtlich an; im erwähnten Beispiel wurden nach 96 Tagen 2 560 000 IE/l erreicht. Bei demselben Fall wurden außerdem HCG und HPL im Serum, im Ovarialtumorgewebe, in Lungenmetastasen und in der Hypophyse bestimmt:

	pro mg Extrakt		pro g Gewebe		pro ml Serum	
	HCG (ng)	HPL (ng)	HCG I.U.	HPL (ng)	HCG I.U.	HPL (ng)
Ovarial-Tumor Extrakt	985	146	111,16	1693	-	-
Serum postop.						
78 Tage	-	-	-	-	1032,5	160
79 Tage	-	-	-	-	1032,5	52
80 Tage	-	-	-	-	987,5	50
Lungenmetastasen Extrakt	-	-	3452,92	270	-	-
Hypophysen Extrakt	-	-	0,2	-	-	-

Beim undifferenzierten Mesenchymom (176) lag der HCG-Gehalt des Tumorgewebes zwischen 25 und 250 IU/g Gewebe; bei dem von Giusti (58) beschriebenen Tumor, einem Gonadoblastom, bei 80 IU/g Tumor.

Das Verhältnis zwischen Serum-HPL bei normaler Graviddität und bei trophoblastischen Tumoren gibt folgendes Schema wieder (170).



b) hypophysäre Gonadotropine

Die Hypophyse wird je nach HCG-Produktion des Tumors mehr oder weniger gebremst; der Spiegel an hypophysären Gonadotropinen ist also erniedrigt oder liegt im unteren Normbereich.

c) Steroide

Die Urinexkretion der 17-Ketosteroide dient als Maß für die Androgenproduktion. Diese ist bei diesen Tumoren gelegentlich erhöht; insbesondere bei den Mischtumoren, in denen Leydigzellen vorhanden sind. Obzwar bei diesen Zellen eine Konversion von Pregnenolon zu Testosteron in Inkubationsstudien bekannt ist, zeigen die Patientinnen keine Virilisierungszeichen; es ist anzunehmen, daß das Testosteron von den im selben Tumor vorhandenen Trophoblastzellen aromatisiert wird.

Die Östrogenwerte bei diesen Tumoren sind meist erhöht. Dies kann aus obigen Grund der Fall sein, zum anderen kann auch das Choriongewebe selbst Östrogene synthetisieren.

Fall 1 6 Jahre
Choriogonadoblastom (198)
 Östrogene 42,8 mikrog/24 h
 17-Ketosteroide 3,28 mg/24 h
 Pregnan diol 2,5 mg/24 h

 Fall 3 11 Jahre
Gonadoblastom (58)
 17-Ketosteroide 9,9 mg/24 h
 Pregnan diol 0,96 mg/24 h

 Fall 5 13 Jahre
Disgerminom + Chorio-Ca (95)
 17-Ketosteroide 24 mg %

Fall 2 22 Jahre
Disgerminom + Chorio-Ca (189)
 Östrogene 86 mikrog/24 h
 17-Ketosteroide 19,5 mg/24h

 Fall 4 8 Jahre
Terato-Ca + Chorio-Ca (143)
 17-Ketosteroide 6,7 mg/24h

 Fall 6 21 Jahre (176)
Undifferenziertes Mesenchymom
 17-Ketosteroide 9,6 mg/24 h

Tafel 3

Steroidbestimmungen im Urin bei 6 Fällen germinativer Ovarialtumoren

Enzymstudien von Ueda (196) an einem Choriogonadoblastom zeigten einen hohen Monoaminoxidase-Gehalt der Syncytiotrophoblastzellen. Das Ergebnis der Inkubation von Tumorgewebe mit Pregnenolon und Testosteron ist in Tafel 4 wiedergegeben. Die Ergebnisse beweisen, daß 17-Hydroxylase, 17-20 Desmolase, δ^4 -17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase, 3 β -oldehydrogenase und aromatisierende Enzyme im Tumor vorhanden sein müssen.

Tafel 4

Inkubation eines Choriogonadoblastoms mit Pregnenolon
- 7alpha-³H und Testosteron - 1,2 -³H (196)

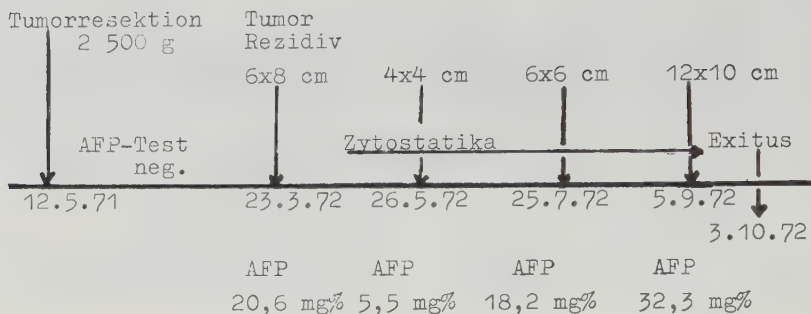
S t e r o i d	Substrat	
	Pregnenolon (%)	Testosteron (%)
Progesteron	30,2	
17-Hydroxypregnenolon	3,5	
17-Hydroxyprogesteron	10,4	
Androst-5-en-3,17-dion	1,0	0,8
Androst-5-en-3 β , 17 β -diol	0,01	
Testosteron	5,0	
Östradiol-17 β	0,02	0,18
Östron	0,02	0,02
Östriol	0,02	0,02
Pregnenolon	17,1	
Testosteron		97,5

d) Alpha-1-Fetoprotein

Die intensive immunologische Grundlagenforschung der letzten Jahre hat gezeigt, daß bei embryonalen Tumoren mit maligne entarteten Dottersackstrukturen die pathologische alpha-1-Fetoprotein-Synthese abläuft; diese ist vor allem im Kindesalter häufig; hier ist in 90 % der malignen Teratome mit einem positiven Befund zu rechnen.

Das alpha-1-Fetoprotein ist ein von fetalen Leberzellen produziertes Plasmaprotein, physiologisch in Feten zwischen 2. und 6. Graviditätsmonat nachweisbar.

Wilkinson (203) berichtet über den Verlauf bei einem Endodermalsinustumor.



5. Zusammenfassung

Germinative Ovarialtumoren können hormonell aktiv sein. Die Hormonproduktion ist am stärksten beim Choriokarzinom. Neben der HCG-Produktion können von den Tumoren auch andere Hormone gebildet werden. Nachgewiesen wurden bisher eine TSH-ähnliche Substanz sowie das HPL; bei den Steroiden ist eine erhöhte Ausscheidung der 17-Ketosteroide, der Östrogene sowie des Pregnan diol bekannt.

II. THYROXIN PRODUZIERENDE OVARIALTUMOREN

1. Hormontyp

Die Schilddrüse enthält etwa 8 mg Jod; davon sind über 99 % organisch gebunden und liegen in Form von Monojodtyrosin, Dijodtyrosin, Trijodthyronin und Thyroxin vor. Die jodierten Aminosäuren werden zum weitaus größten Teil in hochmolekulare Proteine eingebaut, insbesondere in das Thyreoglobulin, ein Glycoprotein mit einem Molgewicht von 660 000 und der Sedimentationskonstante 19 S. Sehr wahrscheinlich werden nur die freien Schilddrüsenhormone an die Gewebe abgegeben; sie sind somit die physiologisch aktiven. Sie beeinflussen die Wirkung vieler Enzyme: So wird die

oxydative Phosphorylierung in den Mitochondrien entkuppelt, die Permeabilität der Mitochondrienmembran verändert, die Proteinsynthese in der Zelle gesteigert; letzteres wird als die primäre Wirkung des Hormons aufgefaßt.

2. Allgemeine Tumorcharakteristik

20 % der teratogenen Tumoren sind Strumae ovarii. Nach Janovski (79) ist der Tumor in 98 % der Fälle gutartig, in 2 % zeigt er maligne Entartung; bei Kempers (91) liegt die Malignitätsrate um 20 %, bei Nieminen zwischen 5 und 10 %, in 5 - 6 % mit Metastasierung (126). Unterschiedliche Daten werden auch über das Auftreten einer Thyreotoxikose berichtet: Emge (49) 5 - 6 %, Kempers (91) 33 %, Gusberg (67) 26 %. Gleichzeitiges Vorkommen einer Halsstruma liegt nach Smith (183) bei 16,3 %, nach Brown (22) bei 41,7 %.

Im Durchschnitt sind die Tumoren ziemlich groß (Durchmesser über 6 cm, Tumoren über 2 000 gr). Die Altersverteilung reicht von 6 bis 74 Jahren; das Durchschnittsalter liegt bei 42 Jahren. An Symptomen treten hauptsächlich auf: Verdrängungserscheinungen, Ascites, Anovulation, Oligo-Amenorrhoe, Nervosität, Tachykardie, Exophthalmus, Hyperhidrosis, Muskelschwäche, gesteigerter Grundumsatz.

3. Hormonaktivität

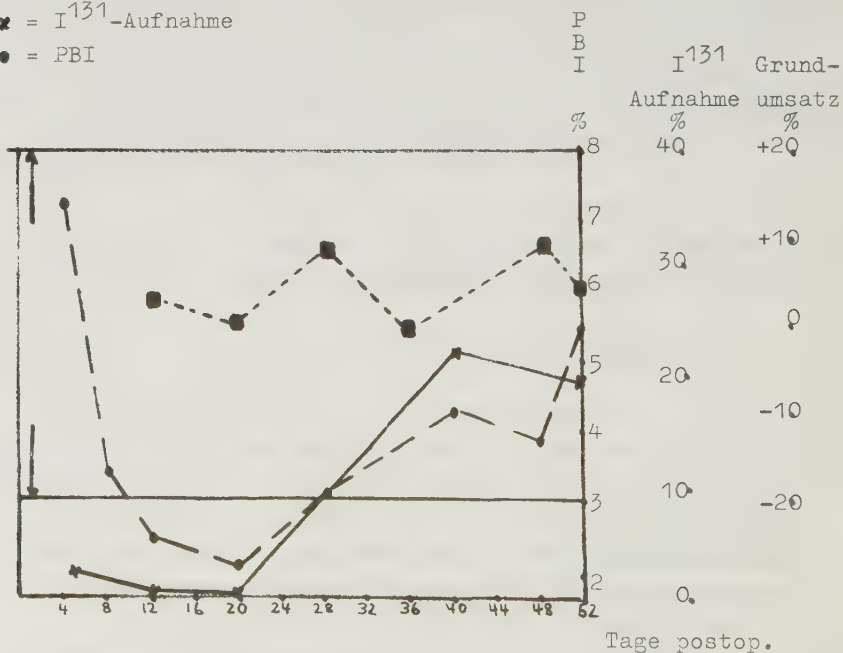
Größe und Form der Struma ovarii sagen allein nur wenig über den Funktionszustand aus; dieser läßt sich am besten an Hand der einzelnen Phasen des Jodzyklus verfolgen: Jodaufnahme (I^{131} , Scintigraphie), Hormonsynthese (PBI, Umwandlungsrate) Hormontransport (Thyroxin im Serum), Hormonverbrauch (Halbwertszeit von radioaktiven Thyroxin), Jodausscheidung.

An Hand seiner Untersuchungen zeigte Plaut (148), daß die biologische Aktivität proportional dem Jodgehalt der Tumoren ansteigt. Der Jodgehalt reicht von 0 bis 1,5 mg

Jod pro Gramm Tumortrockengewebe. Normale Ovarien enthalten kein nachweisbares PBI, während bei Strumen 4,9 bis 5,8 mikrog/g Gewebe gefunden wurde; im Vergleich dazu liegt der Gehalt der Schilddrüse an PBI zwischen 177 und 187 mikrog/g Gewebe (144).

Zu erwähnen ist hier die Untersuchung von Perlmutter. Er führte sowohl Radiojodtest, Grundumsatz und PBI Bestimmungen durch. Dabei lag I^{131} -Urinausscheidung postoperativ in den ersten 24 Stunden bei 73 %, am 2. Tag bei zusätzliche 17 %. Beide Werte sprechen für eine deutliche Hemmung der Schilddrüse durch den Tumor. Erst 6 Wochen nach der operativen Entfernung der Struma ovarii übernahm die Schilddrüse die Funktion ganz.

- = Grundumsatz
- x = I^{131} -Aufnahme
- = PBI



Tafel 5 postop. Verlauf bei Struma ovarii (144)

Andere Untersuchungen ergaben trotz klinisch manifestem Hyperthyreoidismus keine Erhöhung des PBI; jedoch sind auch Werte über 18 mg/ml Serum bekannt; ebenso kam es zu Steigerungen des Gumdumsatzes bis 62 % (91). Eine eingehende Untersuchung bei einer "funktionierenden" Struma ovarii unternahm Brown (22).

Bei einer 64 jährigen Patientin mit einem 11 mal 9 cm großen Tumor und klinischem Zeichen des Hyperthyreoidismus wurden folgende Werte festgestellt: Serum-PBI über 18mg/100ml; Trijodthyronintest 39 % (normal 25 bis 35 %) I^{131} -Aufnahme 1 %/24 h (4 Wochen postop. 25 %); TSH $\emptyset$; LATS $\emptyset$; Serumthyroxinbestimmung (normal 5,3 bis 14,5 mg pro 100 ml).

Z e i t		Serum Thyroxin (mikrog/100 ml)
3 Wochen praeoperativ		40.9
2	Tage postoperativ	16.4
6	Tage "	3.6
7	Tage "	2.0
8	Tage "	1.5
3	Wochen "	2.3
2	Monate "	7.5
4 1/2	Monate "	10.4

Die Ganzkörperscintigraphie zeigte eindeutige Jodkonzentration im Tumorbereich.

Jod- und Proteinaufteilung in der Struma ovarii ergaben, daß 85,6 % des vorhandenen Jods an Thyreoglobulin gebunden sind; mengenmäßig überwog jedoch die Albuminfraktion mit 7,5 % des Gesamtjods (156). Dabei fand sich in den Mikrosomen die höchste Jodkonzentration. Enzym-histochemische Untersuchungen zeigten keinerlei Unterschied zwischen dem Reaktionstyp der Struma ovarii und der Schilddrüse; besonders starke Aktivitäten der Laktatdehydrogenase, der β -Hydroxybutyratdehydrogenase, der Isocitratdehydrogenase und der Glukose-6-phosphatdehydrogenase waren nachzuweisen (194).

4. Übersicht

Man kann feststellen, daß die Hyperthyreoseerscheinungen bei der Struma ovarii auf eine verstärkte Thyroxinproduktion durch den Tumor zurückzuführen sind. Der Tumor scheint unabhängig von TSH und LATS aktiv zu sein. Morphologisch und histochemisch bestehen keine Unterschiede zwischen Struma ovarii und Schilddrüse; übereinstimmend dazu ergibt die histologische Untersuchung der meisten Fälle von Hyperthyreose bei Struma ovarii einen Befund, der dem einer multiadenomatösen Schilddrüse entspricht.

III. SEROTONIN PRODUZIERENDE OVARIALTUMOREN

1. Hormontyp

Serotonin wird in den argentaaffinen Zellen des Magen-Darmtrakts sowie im ZNS gebildet; in relativ hoher Konzentration kommt es in Hypothalamus, Epiphyse, Milz, Lunge und Thrombozyten vor. Intrazellulär findet sich das Serotonin hauptsächlich in einer inaktiven Form in den Mitochondrien. Es wird als Überträgersubstanz an den Nervenendigungen betrachtet; es dürfte auch eine Rolle bei der Hämostase sowie der Steuerung der Nierenaktivität spielen.

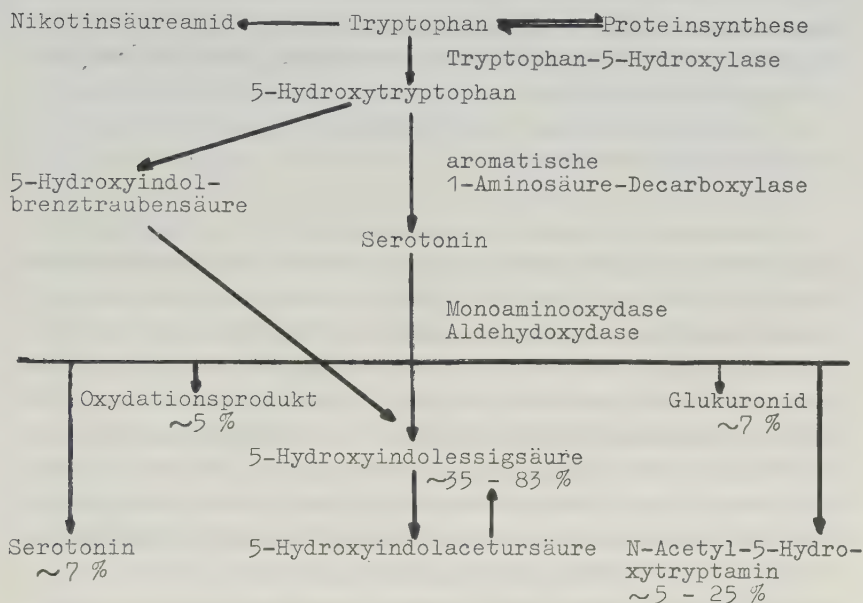
Serotonin ist ein Derivat des Tryptophan, das durch eine Hydroxylase zunächst in 5-Hydroxytryptophan und durch eine pyridoxalphosphatabhängige Decarboxylase in das biogene Amin umgewandelt wird.

Normalerweise wird ca. 1 % des mit der Nahrung aufgenommenen Tryptophan zu Serotonin verarbeitet. Beim Karzinoidsyndrom kann dieser Anteil auf 60 % ansteigen (98). Das hauptsächliche Abbauprodukt des Serotonins ist 5-Hydroxyindolessigsäure.

Serotonin hat eine Wirkung auf die glatte Muskulatur der Gefäße, des Respirations- und des Gastrointestinal-

trakts. Die Rolle in der Blutgerinnung sowie die Bedeutung des Gehirnserotonins sind noch nicht eindeutig geklärt.

Tafel 6 Serotonin - Metabolismus (14)



2. Charakteristik der Tumoren

Das Karzinoid des Ovars ist sehr selten. Shuster (181) zählt 46 Fälle eines primären Ovarialkarzinoids zwischen 1939 und 1970; Robboy (159) berichtet über 35 Fälle von Karzinoiden mit Metastasierung ins Ovar. 45,1 % der primären Karzinoide zeigten die typischen Symptome des Karzinoidsyndroms (32); bei den sekundären lag der Prozentsatz bei 51,4.

Primäre Ovarialkarzinoide finden sich vorwiegend in Dermoidzysten, nur vier der berichteten Tumoren waren ohne teratomatöse Elemente. Der Primärtumor beim metastatischen

Ovarialkarzinoid lag bevorzugt im Ileum (57,1 %), dann in Caecum (14,3 %), Appendix, Jejunum (je 5,7 %), Pankreas (2,8 %); in 14,3 % war der Primärtumor nicht festzustellen. Beim primären Ovarialkarzinoid fand sich nur in 8 % der Fälle ein Rezidiv. Die Überlebenszeiten des sekundären Karzinoids zeigten eine wesentlich schlechtere Prognose; 65 % der Patientinnen überlebten 1 Jahr, 50 % noch 2 1/2 Jahre, und 25 % 5 Jahre postoperativ.

3. Klinische Symptomatik

Die primären Tumoren treten gewöhnlich unilateral auf, die Bevorzugung einer Seite konnte nicht nachgewiesen werden. In 20 % der Fälle ist das kontralaterale Ovar ebenfalls vergrößert, dabei handelt es sich vorwiegend um Dermoidzysten oder muzinöse Zystadenome. Die Größe der karzinoidenthaltenden teratoiden Geschwülste variiert zwischen wenigen Millimeter bis über Mannskopfgröße. Das Alter der mitgeteilten Fälle lag zwischen 20 und 79 Jahren, wobei 70 % der Patientinnen älter als 50 waren. Eine Metastasierung ist beim primären Ovarialkarzinoid nicht eindeutig erwiesen. Die Prognose ist insgesamt günstig.

Beim sekundären Ovarialkarzinoid konnte in 88 % der Fälle ein bilateraler Tumor nachgewiesen werden, außerdem fanden sich in fast allen Fällen Metastasen außerhalb der Ovarien, insbesondere in regionalen Lymphknoten (100 %), Bauchhöhle (96 %), Leber (90 %), Milz (48 %), Herz (40 %), Pankreas (40 %), Nebenniere (24 %), Uterus (24 %), Lunge, Gallenblase, Eileiter (je 16 %), Brust, Hypophyse, Haut (je 8 %). Das Alter der Patientinnen lag zwischen 21 und 82 Jahren; das Durchschnittsalter war mit 57 Jahren ziemlich hoch, überhaupt nur 3 Patientinnen waren jünger als 40 Jahre.

45,1 % der primären und 51,4 % der sekundären Ovarialkarzinoiden zeigten Symptome des Karzinoidsyndroms. Dieses Krankheitsbild wird von folgenden Hauptsymptomen beherrscht:

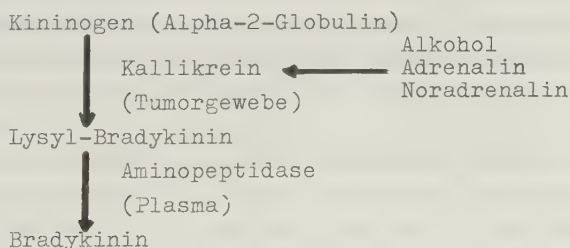
- a) Haut: Flush, Zyanose, Teleangiektasien, pellagraähnliche Symptome

- b) Magen-Darmtrakt: Diarrhoe, Koliken, Ileus
- c) Herz: Pulmonalstenose, Trikuspidalinsuffizienz,
Rechtsherzinsuffizienz
- d) Respirationstrakt: Asthma bronchiale, Tachypnoe,
Hyperpnoe

Außerdem treten Störungen des Wasserhaushalts, Gelenkbeschwerden, Lebervergrößerung und Gewichtsverlust auf.

Nach Versuchen von Müller (120) ist für die Störungen im Bereich des Wasserhaushalts eine **serotoninbedingte** um 130 % gesteigerte Aldosteronbildung aus Cholesterol anzunehmen.

Biochemische Untersuchungen ergaben, daß Karzinoide als multihumorale Tumoren zu beurteilen sind. Insbesondere in Lebermetastasen konnte ein stark erhöhter Kallikreingehalt nachgewiesen werden (112); außerdem sind Karzinoide mit erhöhter ACTH-Produktion und Hyperkortizismus (81) und Hyperinsulinismus (9) bekannt. Sandler (166) fand bei einem Bronchialkarzinoid einen hohen Prostaglandin E_2 und F_2 -Alpha Gehalt. Andere Arbeiten berichten über die Beteiligung von Histamin beim Karzinoidsyndrom; auch die Katecholamine werden mit dem Flush in Beziehung gebracht. Der durch Katecholamine induzierte Flush funktioniert über das Kininsystem, da die Tumorzelle unter Katecholaminwirkung Kallikrein ins Blut abgibt, was eine Freisetzung von Plasmakinin bewirkt (3).



Tafel 7 Kininfreisetzung beim Karzinoid-Syndrom

Andererseits kann Serotonin wiederum Katecholamine freisetzen, diese aber auch Serotonin.

4. Hormonausscheidung

Bei Ovarialkarzinoiden wurde bisher nur die Produktion von Serotonin nachgewiesen. Daneben muß aber angenommen werden, daß auch die oben erwähnten vasoaktiven Substanzen in erhöhter Konzentration vorhanden sein können.

Die Biosynthese des Serotonins beruht nicht auf einer Funktionssteigerung der einzelnen Tumorzelle, sondern auf der gesamthaft erhöhten Zellmasse des Tumors (200). Zwischen Tumorgehalt und Synthese von Serotonin, gemessen an der Ausscheidung des Hauptmetaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure ergibt sich keine Abhängigkeit (14). Nach Zufuhr von ^{14}C -markiertem 5-Hydroxytryptophan kam es zu keiner Vermehrung der Substanz im Karzinoidgewebe, jedoch zu einer beschleunigten Metabolisierung (200).

In der Analyse von 35 Fällen sekundärer Ovarialkarzinoiden wurde bei 13 Fällen die 5-HIAA Urinausscheidung untersucht, allerdings in 4 Fällen nur qualitativ (159). Bei begleitendem Karzinoidsyndrom fand sich bis auf einen Fall immer ein erhöhter 5-HIAA Wert; während die Untersuchung bei Patientinnen ohne Karzinoidsyndrom in drei Fällen einen negativen und in vier einen positiven Befund ergab. Die Werte der quantitativen Untersuchungen, die sämtlich postoperativ durchgeführt wurden, lagen zwischen 14 und 1250 mg 5-HIAA/24 h. Die sehr hohen Werte sind durch die Metastasierung des Primärtumors bedingt. Postoperativ rasch ansteigende Werte verschlechtern die Prognose sehr.

Beim primären Karzinoid liegen die 5-HIAA Werte im allgemeinen weit niedriger und erreichen nur vereinzelt hohe Werte.

Kephart (92) berichtet über einen Fall, bei dem die 5-HIAA Ausscheidung präoperativ bei 10 mg/24 h lag; am 6. postoperativen Tag bei 4,9 und nach 7 1/2 Monaten bei 2,4 mg/24 h.

70 mg/24 h 5-HIAA wurden bei einem 230 g schweren Tumor gemessen; die Hormonanalyse des Tumors ergab eine Speicherung von 2,112 mg Serotonin/g Tumor (168).

Alter	Symptome	5-HIAA mg/24 h postop.		postop. Verlauf
66	Diarrhoe	45	250	Diarrhoe Exitus 6 Jahre
64	Diarrhoe	meg. (2 Monate) pos. (4 Monate) 100 (15 Monate)		Diarrhoe 1 Jahr Herzfehler 3,2 J. Exitus 3,7 Jahre
21	-----	99 (2 Monate) 164 (5 Monate)		Herzfehler Exitus 2,8 Jahre
50	Diarrhoe Flush, kardial	294	1250	Exitus 2 Jahre

Tafel 8 Verlauf bei metastatischen Ovarialkarzinoiden (159)

Genauere hormonanalytische bzw. biosynthetische Untersuchungen existieren nicht.

Kaplan (86) fand bei einem metastasierenden Ovarialkarzinoid eine 5-HIAA Ausscheidung von 32,49 mg/24 h. Nach Kalziuminfusionen mit Ansteigen des Serumkalziums bis auf 11,7 mg/100 ml kam es bei der Patientin zu einem schweren Flush mit Erhöhung des Blutserotonins bis auf 0,55 mikro g/ml (Normwert 0,1 - 0,3 mikrog/ml) bei einem Ausgangswert von 0,09 mikrog/ml.

Brown (20) unternahm ausführliche Untersuchungen bei einer Patientin mit Zeichen eines Karzinoid- und Cushing-syndroms; histologisch handelte es sich dabei um einen unklassifizierbaren Ovarialtumor mit Lebermetastasen.

	Laborwerte	Normalwerte
5-HIAA	73 - 95 mg/24 h	2 - 8
Thrombozyten Serotonin	0,63 - 0,84 mikrog/ml	0,1 - 0,3
Serotoninproduktion	103 mg/24 h	4,0 - 10,3
Serotoninpool	19 mg/24 h	0,3 - 1,9
freies Serotonin im Urin	310 mikrog/24h	

Die Einnahme von L-Tryptophan (2mg/die) über drei Tage bewirkte zunächst ein Ansteigen der 5-HIAA Ausscheidung von 94 mg auf 327 mg am 1. Tag, 106 mg am 2. Tag und 103 mg am 3. Tag.

Tierversuche haben gezeigt, daß es bei Kortikosteroidbehandlung zu einer Erhöhung der Tryptophanpyrrolase kommen kann. Da bei diesem Fall gleichzeitig eine exzessive Kortikosteroidproduktion vorlag, ist anzunehmen, daß die verminderte Serotoninproduktion während der Tryptophanbehandlung mit einem Ansteigen der Tryptophanpyrrolaseaktivität einherging, wodurch eine Umstellung des Tryptophanstoffwechsels verursacht werden konnte.

5. Übersicht

Es läßt sich feststellen, daß Ovarialkarzinoide hormonell aktiv sein können. In ca. 50 % liegt eine Serotoninproduktion vor, die dann die entsprechende klinische Symptomatik hervorruft. Neben dem Serotonin scheinen vom Tumor auch noch andere Hormone gebildet zu werden; so konnte bisher bei Karzinoiden anderer Lokalisation eine erhöhte Aktivität von Kortikotropin, Melanotropin, Histamin, Insulin, Katecholaminen, Prostaglandin und vasoaktiven Kininen nachgewiesen werden.

IV. ÖSTROGEN ODER ANDROGEN PRODUZIERENDE OVARIALTUMOREN

Zu diesen Tumoren zählen in erster Linie die Geschwülste aus Derivaten des sexuell differenzierten Gonadenmesenchyms; daneben ist eine Steroidproduktion auch bei Geschwülsten der Keimzellen, Geschwülsten aus Derivaten des paramesonephrischen Zölomepithels, Geschwülsten aus Gewebsheterotopien und metastatischen Ovarialtumoren bekannt.

1. Virilisierende Ovarialtumoren

- a) Arrhenoblastom
- b) Hiluszelltumor
- c) Lipoidzelltumor
- d) Gynandroblastom
- e) Gonadoblastom
- f₁) Brenner Tumor
- f₂) Krukenbergtumor
- f₃) Zystadenokarzinom

a) Arrhenoblastom

Arrhenoblastome sind seltene Tumoren. Bis 1972 wurde über 376 Fälle in der Literatur berichtet (57). Das Prädiaktionsalter liegt zwischen dem 2. und 3. Lebensjahrzehnt. Die ältesten Patientinnen sind 76 bzw. 78 Jahre (135), die jüngsten zwei bis vier Jahre alt. (131) Der Tumor kommt etwas häufiger rechts als links vor, in ca. 35 % der Fälle besteht eine Atrophie des andern Ovars. Nur 5 % der Arrhenoblastome sind doppelseitig (141). Etwa 65 % der Tumoren sind 6 x 10 cm groß; der größte beschriebene Tumor war 26 Pfund schwer (131).

Das histologische Bild ist unterschiedlich. Meyer (114) unterscheidet:

Typ I: Das Adenoma tubulare, die am meisten differenzierte Form (oft ohne virilisierende Symptome).

Typ II: Intermediäre Form. Janovski (79) unterteilt den intermediären Typ in tubuläre und trabekuläre Form.

Typ III: Die undifferenzierte oder sarkomatoide Form.

Alle drei Formen können maligne entarten.

Die Malignitätsrate liegt nach Pedowitz (141) bei 21,3 %, nach Novak (131) bei 34 %. Die Bösartigkeit wird meist bereits intraoperativ erkannt. Bei den 51 malignen Arrhenoblastomen von Pedowitz fand sich in 65 % eine generalisierte Karzinomatose, in 17 % fanden sich Lebermetastasen; das kontralaterale Ovar war in rund 13 % betroffen.

Das führende klinische Symptom von Typ II und III ist die Virilisierung nach vorangegangener Defeminisierung; beim Typ I ist dagegen eine virilisierende Aktivität seltener und fehlt vollkommen in 25 % der Fälle (141).

Amenorrhoe fand sich in 70 %, in den meisten Fällen geht eine Oligomenorrhoe voran; Menorrhagien sind selten. Eine männliche Stimme bekommen 50 % der Patientinnen. Akne, zunehmende Behaarung besonders der Oberschenkel, der Schamgegend, der Brüste und des Gesichts, treten in 79 % auf. Männlicher Körperbau, Rückbildung der Brüste und Vergrößerung der Klitoris sind weitere häufige Symptome. Im allgemeinen ist die Libido herabgesetzt, gelegentlich aber auch abnorm gesteigert. Beim Kind führt das Arrhenoblastom zu einem Pseudohermaphroditismus femininus. Das Zusammenreffen eines Arrhenoblastoms mit einer Schwangerschaft ist außerordentlich selten, da in der aktiven Phase des Tumors die Ovulation meist gehemmt wird. Entwickelt sich der Tumor während der Gravidität, kann beim weiblichen Kind ein Pseudohermaphroditismus induziert werden.

Nach Entfernung des Tumors bilden sich die Defeminisierungszeichen oft bereits nach 4 Wochen zurück. Der Rückbildungsgrad der virilisierenden Symptome variiert sehr, meistens bleiben einige der Veränderungen bestehen; im allgemeinen kommt es zu einer Verbesserung der Stimme und zur Abnahme der Klitorishypertrophie, häufig bleibt die Hypertrichosis bei nur geringer Besserung bestehen. Beim

Rezidiv treten natürlich Defeminisierung und Virilisierung erneut auf.

Nicht alle Arrhenoblastome sind endokrin aktiv; bei Pedowitz waren 5 %, bei Gellé 6 % (57), bei Novak 12 % symptomlos. Nach O'Hern (135) fanden sich bei Typ I in 50 % Virilisierungszeichen, bei Typ II in 70 % und bei Typ III in 100 %.

a1) Hormonausscheidung

An Hand der prä- und postoperativen Werte der 17-Ketosteroide, der 17-Hydroxycorticosteroide, des Testosteron, der Östrogene und Gonadotropine im Urin lassen sich Aufschlüsse über die endokrinen Eigenschaften des Arrhenoblastoms gewinnen.

a1a) 17-Ketosteroide

Die heterosexuelle Wirkung des Arrhenoblastoms steht oft in einem ausgeprägten Gegensatz zur Ausscheidung der 17-Ketosteroide; in der Mehrzahl der Fälle liegt sie an der oberen Normgrenze oder ist nur gering erhöht. Lehmann (101) konnte bei einer 27jährigen Frau mit deutlichen Virilisierungszeichen keine Erhöhung der 17-Ketosteroide nachweisen; sie lagen präoperativ bei 11,8mg/24h und fielen postoperativ auf 4,8mg/24h. Allerdings liegen auch zahlreiche Beobachtungen vor, bei denen die 17-Ketosteroide massiv erhöht waren. Bulwa (27) erhielt bei einer 28jährigen Patientin einen 17-Ketosteroidwert von 207,5mg/24h; das ist mehr als das 12fache der Norm. Erhöhte Ausscheidung ist immer bei malignen Arrhenoblastomen festzustellen. Soweit vollständige 17-Ketosteroid-Urinalysen existieren sind diese in Tafel 9 zusammengestellt.

Die 17-Ketosteroide sind metabolische Endprodukte der C-19 und C-21 Steroide sowohl der Nebennierenrinde als auch der Ovarien. Sie werden aufgeteilt in 11-deoxy17-Ketosteroide (Androsteron, Ätiocholanolon, Dehydroepi-

androsteron) und 11-oxy17-Ketosteroide. Die 11-deoxy-17-Ketosteroide sind androgen aktiv und sind die Metaboliten stark androgenwirksamer Hormone (Testosteron, Androstendion), während die 11-oxy17-Ketosteroide metabolische Endprodukte schwach androgener Substanzen (Cortison, Cortisol) und selbst biologisch inaktiv sind.

Tafel9

17-Ketosteroide im Urin beim Arrhenoblastom (mg/24h)

	17KS	DHEA	Ä	A	11OHÄ	11OHA	11KÄ
Mahesh (107)							
präop.	30,9	0,8	4,0	4,1	0,7	0,1	0,2
postop.	17,1	0,1	0,6	0,6	0,5	0,1	0,3
Louros (104)							
präop.	11,3	0,64	3,2	5,1	0,32	0,8	1,28
postop.	6,4	0,41	0,9	3,6	0,5	0,46	0,49
Gellé (57)							
präop.	22,35	0,4	6,1	10,8	1,6	3,45	Spur
postop.	4,6	0,1	0,8	2,4	0,1	1,0	0,15
Radman (154)							
präop.	18,0	1,1	2,8	6,0			
postop.	8,5	Spur	1,2	Spur			
Gallagher (56)							
präop.	164,5	1,1	100,2	13,3	0,6	0,6	0,2

17KS = 17-Ketosteroide, DHEA = Dehydroepiandrosteron, Ä = Ätiocholanolon, A = Androsteron, 11OHÄ = 11-hydroxy-ätiocholanolon, 11OHA = 11-hydroxyandrosteron, 11KÄ = 11-Ketoätiocholanolon

Zur Klärung des Tumorursprungs werden Stimulierungs- und Inhibitionstests mit Dexamethason und HCG durchgeführt. Tafel 10 zeigt die Ergebnisse. Unter Dexamethasonhemmung zeigen Ätiocholanolon und Androsteron keine oder nur geringe Veränderungen, während DHEA und die 11-oxy17-Ketosteroide erwartungsgemäß absinken; nach HCG erfolgt ein Anstieg der 17-Ketosteroide, DHEA und 11-oxy17-Ketosteroide bleiben unter dem Kontrollwert. Das bedeutet, daß die 17-Ketosteroide größtenteils vom Ovarialtumor abstammen und ACTH-unabhängig sind.

Tafel 10

Steroid-Urinausscheidung nach Dexamethason-Suppression und HCG-Stimulation

	17-KS	11-O-KS	A	Ä	DHEA
Gellé(57)					
Kontrolle	22,35	5,05	10,8	6,1	0,4
DXM	16,15	1,0	8,6	6,4	0,15
DXM + HCG	19,4	1,3	10,0	7,9	0,2
Mahesh (102)					
Kontrolle	30,9	0,9	4,1	4,0	0,8
DXM	34,7	0,3	4,0	4,7	0,6
Lehmann (101)					
Kontrolle	15,0				1,2
DXM	15,2				0,4
DXM + HCG	21,3				0,7

Im einzelnen läßt sich feststellen, daß beim Arrhenoblastom Ätiocholanolon und Androsteron erhöht sind, wobei beide Metaboliten gleichzeitig vermehrt ausgeschieden werden. Gallagher erhielt für das Ätiocholanolon 100,2mg/die und für das Androsteron 13,3mg/die. Da das Dehydroepiandrosteron nicht in diesem Maße oder überhaupt nicht ansteigt, könnte dies auf eine vorwiegend adrenale Herkunft dieses Metaboliten hinweisen. Postoperativ erfolgt in jedem Fall ein Rückgang der 17-Ketosteroide im Urin. Damit ist bewiesen, daß die erhöhte Ausscheidung durch den Tumor bedingt ist; der Rückgang beruht in erster Linie auf der stark erniedrigten Ätiocholanolon - und Androsteronausscheidung; während das Dehydroepiandrosteron und die 11-oxy17-Ketosteroide keine solche Veränderungen zeigen; das weist wiederum auf deren vorwiegend adrenale Herkunft hin. Da Ätiocholanolon und Androsteron so stark abfallen, müssen sie auch die Tumoraktivität besonders gut widerspiegeln; sie sind auch für die Testosteronproduktion durch den Tumor beweisend, da es sich um dessen Abbauprodukte handelt. Die 11-oxy17-Ketosteroide, bei denen eine 11beta-Hydroxylierung stattgefunden hat, zeigen keine wesentliche Schwankung; damit ergibt sich kein Anhalt für eine 11beta-Hydroxylierung seitens des Tumors.

Tafel 11 Urinausscheidung der 11-oxy17-Ketosteroide

	11oxy17-Ketosteroide mg/die	
	präop.	postop.
Gelle (57)	5,05	1,3
Mahesh (107)	0,9	0,6
Louros (104)	2,4	2,6

Im Gegensatz dazu fand Gellé eine Erhöhung der 11-oxy-17-Ketosteroide. So konnte z.B. das 11 β -Hydroxyandrosteron mit 3,45mg/die im Urin nachgewiesen werden.

a1b) Testosteron

Die Urinausscheidung von Testosteron wurde bisher kaum untersucht; die bisher gefundenen Werte lagen alle deutlich über der Norm.

	Testosteron-Ausscheidung mikrog/24h	
	präoperativ	postoperativ
Lehmann (101)a	16,1	7,0
b	36,0	8,1
Bruce (23)	75,0	8,0
Goldstein (60)	148,0	25,0
Rosner (161)	94,0	---

Bei Dexamethason-Hemmung zeigt Testosteron keine Veränderung; nach HCG-Stimulierung ist ein deutlicher Anstieg zu vermerken.

Testosteron-Urinausscheidung mikrog/24h (101)

Fall 1:		Fall 2:	
Kontrolle	16,1	Kontrolle	36,0
DXM	16,9	DXM	30,4
DXM + HCG	40,7	DXM + HCG	42,3

Testosteron wirkt über zwanzigmal virilisierender als Androsteron und DHEA. Deshalb ist es auch verständlich, daß trotz normaler 17-Ketosteroide eine geringe Steigerung des Testosteron eine ausgeprägte Virilisierung herbeiführen kann.

a1c) Gonadotropine

Der hypophysäre Gonadotropinspiegel im Urin ist in allen Fällen erniedrigt, bedingt durch die erhöhte Androgenproduktion des Tumors, da diese Hormone das Zwischenhirn-Hypophysensystem hemmen. Postoperativ kommt es durch den Wegfall der peripheren Hemmung zu einem Ansteigen des

Gonadotropinspiegels; auch treten postoperativ prompt Östrogenbedingte Manifestationen auf.

a1d) Pregnantriol

In einigen Fällen kann präoperativ ein erhöhter Pregnantriolwert im Urin festgestellt werden, der postoperativ ebenfalls abfällt. Dies spricht für eine Produktion von 17 α -Hydroxyprogesteron durch den Tumor.

Pregnantriol - Urinausscheidung mg/24h

	präop.	DXM	DXM+HCG	postop.
Lehmann	2,3	2,0	2,9	1,2
Gellé	6,8	3,35	5,9	0,75

a1e) Übrige Steroide

Die Östrogenausscheidung im Urin ist beim virilisierenden Arrhenoblastom in keinem Fall erhöht. 17-Hydroxycorticosteroide und Pregnandiol liegen im Normbereich und zeigen prä- und postoperativ keine wesentlichen Änderungen.

a2) Steroide im Plasma und im Tumor

Da inzwischen über den Testosteronstoffwechsel genauere Ergebnisse vorliegen (191), sei auch das Verhalten des Plasmatestosteron bei diesen Tumoren betrachtet.

Normalerweise werden Androstendion, DHEA und Testosteron in geringen Mengen vom Ovar sezerniert; die Hauptproduktion der Androgene findet in der Nebennierenrinde statt. Daneben werden in der Leber Androstendion und DHEA metabolisiert; 57 % des Plasmatestosterons entstehen in der Peripherie. Das Plasmatestosteron ist einem Tagesrhythmus unterworfen. Das Verhältnis Testosteron zu Androstendion beträgt bei der Frau 1:2,46.

Plasmatestosterongehalt beim Arrhenoblastom (mikrog/100ml)

	präoperativ	postoperativ
Bruce (23)	0,22	0,04
Cruikshank (36)	0,367	0,105
Goldstein (60)	0,25	0,05
Mahesh (107)	0,45	0,05
Maidman (108)	0,63	0,07
Younglai (208)	0,14	0,04
Simmer (182)	4,0 (gravida)	2,2

Bei einem von Mahesh (107) beschriebenen Fall war das Plasmatestosteron um das 7fache erhöht; ebenfalls erhöht waren Δ^4 -Androstendion (0,98mikrog/100ml) und DHEA (0,85mikrog/100ml). In der Vena ovarica wurden noch wesentlich höhere Konzentrationen gefunden ($T = 18,2$; Δ^4 -Androst. = $24,3$; DHEA = $21,7$ mikrog/100ml), was darauf hindeutet, daß außer Testosteron auch andere Androgene vom Arrhenoblastom gebildet werden können. Younglai bestimmte bei einem Fall außer Testosteron auch Progesteron, Östrogene, FSH und LH.

	Plasm-Testosteron ng/ml	-Progesteron ng/ml	-Östrogene pg/ml	FSH mI.U./ml	LH
präop.	1,4	3,2	47	0,2	7,1
postop.	0,45	2,5	158	4,2	6,5

Aus der Tabelle läßt sich ersehen, daß die FSH-Sekretion durch die Androgenproduktion des Tumors gehemmt wurde. Postoperativ kam es zu einem höheren Östrogenspiegel, entsprechend einem Wert in Zyklusmitte. Außerdem untersuchte Younglai den Steroidgehalt des Tumors; dabei fand sich eine sehr hohe Androstendionkonzentration von $464,3$ mikrog/kg Tumor; demnach wurde vor allem Androsten-

dion, Vorläufer des Testosterons, vom Tumor produziert.

Weitere Tumorgewebeuntersuchungen ergaben, daß neben Testosteron und Androstendion auch DHEA, Androsteron, Progesteron und Östrogene im Tumor vorhanden sind.

Tafel 12 Steroidgehalt vom Arrhenoblastomgewebe (mikrog/kg)

Steroid	Winzeler	Held	Anliker	Simmer
Progesteron	31,0	187,0	930,0	14
17alpha-OH Progesteron	n.b.	n.b.	1110,0	79
Androstendion	370	300	240	73,3
Testosteron	92	75	1280	7,3
Östrogene	Ø	Ø	n.b.	195
20alpha-OH Progesteron	n.b.	n.b.	360,0	n.b.
Androsteron	61	375	n.b.	43
Ätiocholanolon	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
D H E A	n.b.	n.b.	n.b.	27

Steroid	Younglai	Gellé
Progesteron	37,5	n.b.
17alpha-OH Progesteron	65,3	n.b.
Androstendion	464,3	n.b.
Testosteron	14,4	n.b.
Östrogene	5,3	40
Androsteron	n.b.	3800
Ätiocholanolon	n.b.	3700
D H E A	n.b.	850
Pregnantriol	n.b.	6700

Das Verhältnis von Androstendion zu Testosteron betrug im Fall von Winzeler (205) 4:1, bei Held (72) 5:1, bei Simmer (182) 10:1, bei Younglai (208) 40:1, bei Anliker (8) 1:5. In Corpora lutea normaler Ovarien ist das

Verhältnis noch weiter zur Seite des Androstendions verschoben. Im menschlichen Testes ist dagegen 14,5 mal mehr Testosteron als Androstendion enthalten. Hiernach stehen also die Arrhenoblastome in ihrer androgenen Funktion zwischen normalen Ovarien und Hoden. Sie scheinen die hormonale Funktion fetaler Hoden bestimmter Entwicklungsstufe zu haben, wie die Inkubationsversuche von Acevedo (2) mit Hoden menschlicher Feten zeigen.

3) Biosyntheseuntersuchungen

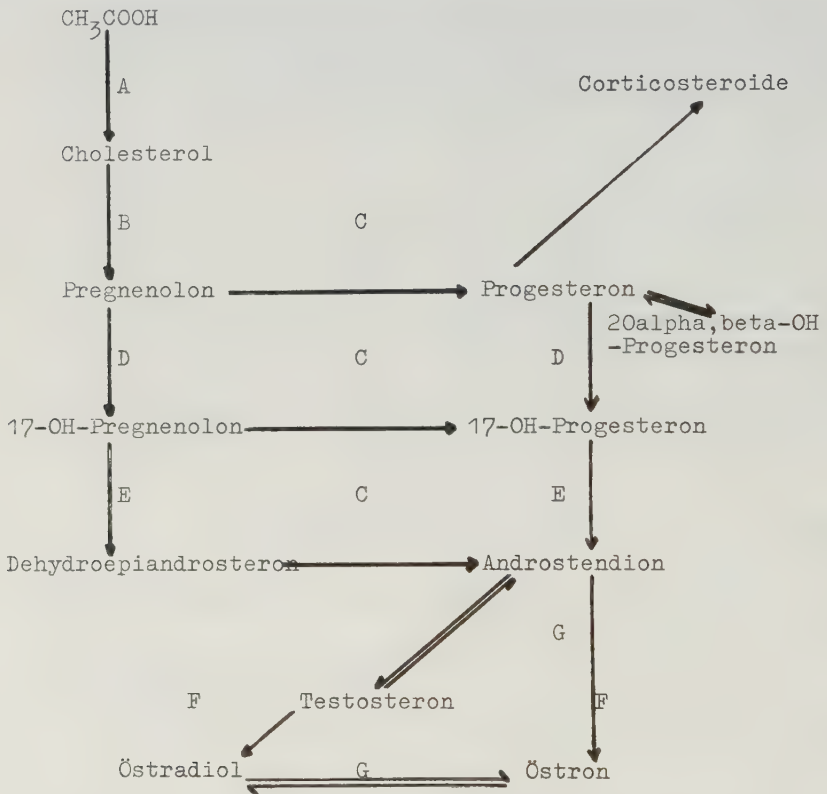
Sie ergeben wichtige Aufschlüsse über die Hormonaktivität des Arrhenoblastoms. Dabei ist zu klären, ob es sich lediglich um quantitative Veränderungen handelt oder ob auch qualitative Unterschiede gegenüber den physiologischen Verhältnissen vorliegen. Da es sich bei der Biosynthese der Steroidhormone um eine stufenweise, enzymatische Transformierung handelt, sind Veränderungen in solchen enzymatischen Effekten zu suchen.

a) Physiologische ovarielle Steroidproduktion

In Tafel 13 ist die Biosynthese der Steroidhormone im Ovar schematisch dargestellt.

Das Ausgangsmaterial für die Steroidhormone ist Acetyl-CoA, das über Squalen zu Cholesterol synthetisiert wird. Durch oxydativen Abbau entsteht daraus unter Einwirkung von LH und NADPH das biologisch inaktive delta⁵-Pregnenolon. Durch Oxydation an C₃ und Verschiebung der Doppelbindung nach C₄ entsteht Progesteron. Aus Progesteron werden je nach vorliegendem Enzymmuster Corticosteroide, Androgene und/oder Östrogene gebildet. Im Follikel erfolgt die Bildung von DHEA und Androstendion auch ohne intermediäre Progesteronsynthese über 17-Hydroxypregnenolon, während deren Bildung im Gelbkörper vorwiegend über Progesteron verläuft. Die Umwandlung der Androgene findet im Follikel, Corpus luteum und Ovarstroma statt,

wobei 19-Hydroxy- und 19-Oxyderivate als Zwischenstufen auftreten. Die Aromatisierung des A-Rings erfolgt in den Mikrosomen. Weg und Endprodukt der Biosynthese sind vom Enzymmuster der betreffenden ovariellen Struktur abhängig.



Tafel 13 Steroidbiosynthese im menschlichen Ovar (164)

A: Cholesterinbildung aus Acetyl-CoA

B: Abspaltung der Cholesterinseitenkette von Isokaproinsäure $\text{C}_{27} \rightarrow \text{C}_{21}$

C: 3-beta-ol-Dehydrogenase und Δ^4, Δ^5 -Isomerase Reaktion

D: 17-alpha-Hydroxylierung

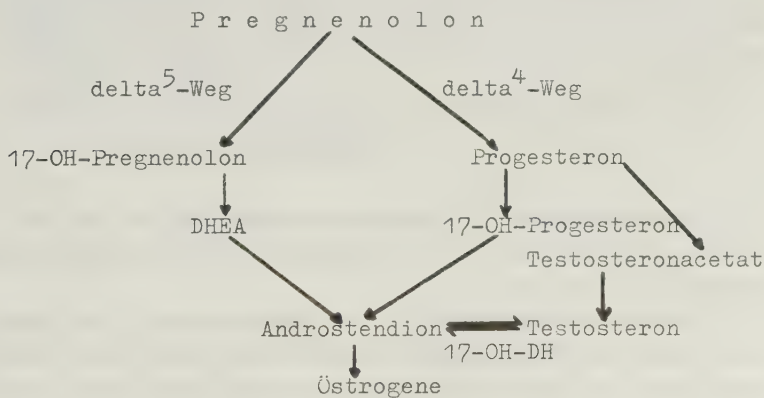
E: Abspaltung der Seitenkette $\text{C}_{21} \rightarrow \text{C}_{19}$

F: Aromatisierung

G: 17-beta-ol-Dehydrogenase

5b) Biosyntheseuntersuchungen am Arrhenoblastom

Bei allen Untersuchungen wurden Inkubationen radioaktiver Steroide mit dem Tumorgewebe durchgeführt. Younglai untersuchte auf diese Weise ein Arrhenoblastom bei einem 16jährigen Mädchen. Die Inkubation von ^3H -Pregnenolon ergab DHEA, Progesteron, 17-OH-Progesteron, Androstendion, Testosteron und Östradiol; die Inkubation von ^{14}C -Progesteron führte zu 17-OH-Progesteron, Androstendion und Testosteron. Diese und weitere Inkubationsstudien sind in Tafel (14) aufgeführt. Es ergibt sich, daß das Arrhenoblastom analog dem normalen Ovarialgewebe Androstendion und Testosteron synthetisieren kann. Der Syntheseweg bei der Androgenbildung scheint insbesondere über den delta^5 -Weg zu gehen. Inkubation eines metastasierenden Arrhenoblastoms mit Androstendion- 4-C^{14} ergab eine Umwandlungsrate für Testosteron von 74,9 %. Damit zeigte sich das Arrhenoblastom 13mal effektiver in der Testosteronproduktion als normale Ovarien (167). Für eine 11-beta-Hydroxylierung konnte nirgendwo ein Anhalt gefunden werden.



Nach Enzymanalysen von Brandau (16), die eine hohe 3-beta-OH-DH Aktivität von 0,087 IE/g Frischgewicht, $1/3$ so hoch wie im Corpus luteum, zeigten, scheint gelegentlich

Tafel 14

Inkubation von Arrhenoblastongewebe mit ^3H -Pregnenolon
(in Prozent die Zwischenprodukte)

	Kase (87)	Maidman	Younglai
Progesteron	1,5	0,87	0,04
Androstendion	0,54	0,30	9,10
D H E A	4,3	2,59	1,99
Testosteron	3,3	0,16	4,10
17-OH-Progesteron	Spur	0,32	3,55
Östradiol	Spur	--	Spur
Östron	0,06	--	--
20alpha-OH-Progesteron	--	0,77	--

Tafel 15

Inkubation mit Progesteron

	Wiest(202)	Savard(169)	Kase	Younglai
17-OH-Progesteron	33	4,8	14,2	6,69
Androstendion	1,2	0,9	2,8	5,50
Testosteron	Ø	0,1	1,2	2,19

auch eine Bildung von Androstendion auf dem delta⁴-Weg bevorzugt, wie auch die Inkubationsstudien von Wiest (202) ergaben. (siehe Tafel 15)

Im Arrhenoblastom fällt die außerordentlich niedrige Aktivität der 17beta-OH-DH auf. Durch dieses Enzym wird das Gleichgewicht zwischen Androstendion und Testosteron eingestellt. Da der von Brandau untersuchte Tumor große Mengen Testosteron sezernierte, ist anzunehmen, daß entweder Testosteron direkt über Testosteronacetat gebildet wurde oder aber, daß im Gegensatz zur Oxydation des Testo-

sterons, die an der untersten Grenze der Meßbarkeit lag (17β -OH-DH 0,001 IE/g), die Reduktion des Androstendions zu Testosteron über die 17β -OH-DH ungestört ablief. Im normalen Ovar findet sich das Gleichgewicht weit auf Seiten des Androstendions und verschiebt sich im Arrhenoblastom zu Gunsten des Testosterons. Es ist somit anzunehmen, daß neben dem erwiesenen Mangel des aromatisierenden Systems oder einer Verminderung der Aktivität der 3β -OH-DH im Arrhenoblastom die Aktivität der 17β -OH-DH eine Bedeutung für die hohe Testosteronsekretion besitzt.

Gleiche Verhältnisse wie im Arrhenoblastom scheinen im fetalen Testis vorzuliegen.

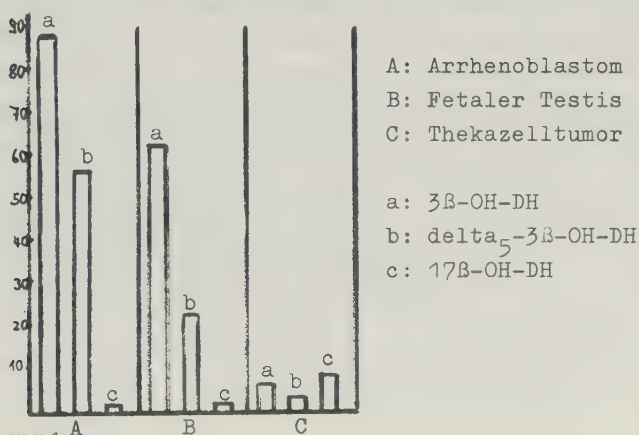


Abbildung 1

Aktivitäten von Steroiddehydrogenasen im Arrhenoblastom, fetalen Testis und Thekazelltumor. (16)

In beiden Geweben fanden sich identische Relationen von Testosteron und Androstendion, andererseits gleichen sich die Muster der nachgewiesenen Oxydoreduktasen und Steroiddehydrogenasen in auffälliger Weise. Neben der ausgesprochenen histologischen Ähnlichkeit zwischen fetalem Testis und Adenoma tubulare, besitzen beide Gewebe demnach auch Übereinstimmung in ihrer enzymatisch-metaboli-

schen Ausrüstung.

Insgesamt kann man aus den Biosyntheseuntersuchungen feststellen:

- a) das Arrhenoblastom produziert selbst die Androgene, die die Virilisierung bewirken.
- b) sowohl der delta^4 - als auch der delta^5 - Biosyntheseweg werden benützt, jedoch bevorzugt der delta^5 -Weg.
- c) die aromatisierenden Aktivitäten beim Arrhenoblastom können vernachlässigt werden.
- d) eine Aussage über die endokrine Aktivität ist durch keine histologischen Kriterien möglich.

a4) Übersicht

Man kann feststellen, daß die Virilisierungserscheinungen beim Arrhenoblastom auf eine verstärkte Androgenproduktion (Androstendion und Testosteron) durch den Tumor zurückzuführen sind. Dies zeigt sich auch an den erhöhten 17-Ketosteroidwerten im Urin, wobei vor allem das Ätiocholanolon und das Androsteron erhöht sind. Sie zeigen auch postoperativ den stärksten Abfall. Im histologischen und enzymatischen Aufbau besteht eine ausgeprägte Ähnlichkeit zum fötalen Testis.

b) Hiluszelltumor

b1) Tumorcharakteristik

Dunniho (44) zählt 1966 insgesamt 50 Hiluszelltumoren in der Weltliteratur. Der Hiluszelltumor wird von Zellen gebildet, die im Hilus des Ovars vorkommen und morphologisch testikulären Leydig-Zwischenzellen entsprechen. Charakteristisch sind die intrazellulären Reinke-Kristalloide, die in 46 % der Tumoren vorhanden sind.

In 92% der Fälle zeigte sich Virilisierung verschiedenen Grades; aber auch Tumoren mit Östrogenaktivität sind beschrieben. Es handelt sich um solide, gelbliche Tumoren, die selten mehr als 5 cm im Durchmesser messen und meist gutartig sind; bisher wurde nur über zwei maligne Hiluszelltumoren berichtet. Sie treten im Gegensatz zum Arrhenoblastom bevorzugt im Klimakterium oder in der Postmenopause auf. Das Durchschnittsalter liegt bei 46 Jahren; 61% der Frauen waren älter als 45 Jahre.

b2) Steroidausscheidung

Beim virilisierenden Hiluszelltumor liegen die 17-Ketosteroide meist im oberen Normbereich, gelegentlich sind sie aber auch stark erhöht. Bei einem metastasierenden Tumor wurden Werte bis 745mg/die gemessen; das spricht für eine zusätzliche Hormonproduktion durch die Metastasen (45); gleichzeitig war die Testosteronausscheidung mit Testosteronglukuronid (756mikrog/24h) und Testosteronsulfat (4428mikrog/24h) um etwa das 10.000-fache erhöht. Bei dieser extremen Hormonproduktion ist anzunehmen, daß Testosteron vom Tumor produziert wurde.

Mori (118) konnte ebenfalls stark erhöhte 17-Ketosteroide bei einer 27-jährigen Patientin nachweisen; postoperativ lagen die Werte im Normbereich. (Tafel 16)

Tafel 16 Steroidausscheidung beim Hiluszelltumor

Steroid	präoperativ	postoperativ
17-Ketosteroide (mg/24h)	83,7	4,4
Testosteronproduktion	1970	normal
DHEA-Produktion	98,5	normal
DHEA-Sulfat-Produktion	31,9	normal
Pregnandiol	2,5	n.b.
Östrogene (mikrog/24h)	31	n.b.
Gonadotropine (muu)	6,25	6,25-12,5

Besonders auffallend sind die hohen Produktionsraten von Testosteron, DHEA und DHEA-Sulfat. Bekannt ist, daß Testosteron peripher aus DHEA und DHEA-Sulfat gebildet werden kann; jedoch liegt die Umwandlungsrate nur bei 0,2 %. Daraus könnte man in diesem Fall schließen, daß DHEA und DHEA-Sulfat in excessivem Maß vom Tumor gebildet werden. Das hohe Urin-Testosteron stammt höchstwahrscheinlich vom Tumor, aber ob es als Androstendion oder als Testosteron produziert wird, kann an Hand dieser Untersuchungen nicht eindeutig geklärt werden.

Plate (147) berichtet über einen Tumor mit Östrogenaktivität, sichtbar an einer Endometriumhyperplasie. Die 17-Ketosteroide lagen im Normbereich, jedoch war Östrogen mit = 300 U (Allan-Doisy-Methode) und Gonadotropinausscheidung mit über 100 I. U. deutlich erhöht. HCG-Stimulierung kann am Ovar eine Zunahme der Leydigzellen bewirken und diese Zellzahlerhöhung wiederum eine erhöhte Östrogen- bzw. 17-Ketosteroidausscheidung.

b3) Plasmasteroide

Judd (83) maß 17-Ketosteroide, Serum-Testosteron, -Androstendion, -DHEA und -Cortisol bei einer Patientin. Die 17-Ketosteroide waren mäßig erhöht (24,4mg/die). Deutlich erhöht war das Serum-Testosteron mit 13554pg/ml, das kaum Reaktion auf Dexamethason-Hemmung und HCG-Stimulierung zeigte; Androstendion, DHEA und Cortisol lagen im Normbereich. Mit Hilfe der retrograden Venenkatheterisierung konnte der Testosteron produzierende Tumor bereits präoperativ lokalisiert werden.

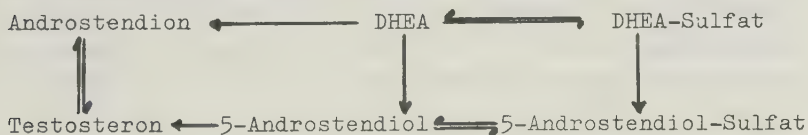
Vene	Testosteron pg/ml	Androst. pg/ml	DHEA ng/ml
peripher	5784	716	3,7
Vena cava	7211	1233	6,0
linke Nebenniere	4784	16715	55,6
rechte Nebenniere	5581	1858	9,4
linkes Ovar	5267	1475	7,2
rechtes Ovar	293333	-	-

Sofern bei virilisierenden Hiluszelltumoren die Testosteronausscheidung und das Plasmatestosteron untersucht wurden, fanden sich stets erhöhte Werte(71).

b4) Biosyntheseuntersuchungen

Fähmy (52) untersuchte einen virilisierenden Hiluszelltumor bei einer 58jährigen Patientin. Die Inkubation mit 4-¹⁴C-Pregnenolon ergab 17alpha-OH-Pregnenolon (0,1%), Progesteron (0,2%), 17alpha-OH-Progesteron (2,9%), DHEA (1,6%), Androstendiol (0,7%), Androstendion (78,5%), Testosteron (1,2%); die Inkubation von 7alpha-³H-DHEA-Sulfat führte zu DHEA (34,6%), Androstendiol (4%), Androstendion (41,4%), Testosteron (0,5%), Östron (0,006%), Östradiol (0,006%), Androstendiol-Sulfat (0,02%).

Diese Untersuchungen lassen vermuten, daß DHEA-Sulfat als physiologisches Substrat zur Hormonbiosynthese verwendet wird; auf jeden Fall beweisen sie, daß die für diese Androgen-Biosynthese notwendigen Enzyme im Tumor vorhanden sind; außerdem zeigt sich, daß vom Tumor der delta⁴- und der delta⁵-Syntheseweg benutzt werden. Der Syntheseweg bei DHEA-Sulfat könnte nach folgendem Schema ablaufen:



Andere Ergebnisse erhielt Jeffcoate (80). Bei der Inkubation mit ³H-Pregnenolon konnten Testosteron (7,5%), Epitestosteron (0,024%), Androstendion (5,2%), DHEA (4,1%) und Östron (0,03%) festgestellt werden. Die Inkubation mit 4-¹⁴C-Progesteron ergab Testosteron (7,2%), Androstendion (2,7%), 11ß-Hydroxyandrostendion (0,03%) und Östron (0,03%). Von besonderem Interesse ist die Konversion von Progesteron zu 11ß-Hydroxyandrostendion, die immerhin 1% der Androstendionrate ausmachte.

Ausführlichere Untersuchungen unternahm Corral-Gallardo (35):

Tafel 17

Inkubation von Hiluszelltumorgewebe mit 4-¹⁴C-Progesteron

Metabolit	%-Konversion
17alpha-Hydroxyprogesteron	14,1
17alpha, 20alpha-(OH) ₂ -Pregn-4-en-3-on	5,9
17alpha, 20beta-(OH) ₂ -Pregn-4-en-3-on	2,6
16alpha-OH-Pregn-4-en-3-on	5,7
6beta-OH-Pregn-4-en-3,20-dion	0,9
6beta-OH-Androst-4-en-3,17-dion	0,2
Testosteron	0,3
Androstendion	5,6
Deoxycorticosteron	0,2
unbekannte Substanz	27,7

Tafel 18

Inkubation von Hiluszelltumorgewebe mit 4-¹⁴C-Androstendion

Metabolit	%-Konversion
Testosteron	10,5
6beta, 17beta-(OH) ₂ -Androst-4-en-3-on	0,1
6beta-OH-Androstendion	3,3
11beta-OH-Androstendion	1,0
Androst-4-en-3beta,17beta-diol	0,5
Androstendion	0,2
Ätiocholandion	0,1
unbekannte Substanz	0,3

Aus den Metaboliten läßt sich ersehen, daß folgende Enzymsysteme im Tumor vorhanden sind: 21-Hydroxylase, 17alpha-Hydroxylase, 17-Desmolase, 17beta-Hydroxysteroiddehydrogenase, 20alpha- und 20beta-Hydroxysteroiddehydrogenase,

16alpha-Hydroxylase, 11ß-Hydroxylase, 6ß-Hydroxylase, 3ß-Hydroxysteroiddehydrogenase und Ring-A-Reduktase.

Die Biosynthesemöglichkeiten dieses Tumors erscheinen grundsätzlich verschieden zu denen des normalen Ovars; so mangelt es an 19-Hydroxylase und aromatisierenden Enzymen für die Östrogenbiosynthese. Andererseits sind Aktivitäten der 16alpha-Hydroxylase und der 20alpha- und 20ß-Hydroxysteroiddehydrogenase nachgewiesen, die hauptsächlich im embryonalen Testis vorhanden sind. 11ß-Hydroxylierung wurde bisher auch im ICT des Testis beobachtet. Während bei Jeffcoate 11ß-Hydroxylase bei der Progesteroninkubation vorhanden war, konnte Corral-Gallardo keine Aktivität nachweisen, möglicherweise bedingt durch die hohe Konzentration von Androstendion im Inkubationsmedium, da ja eine hohe C_{19} -Steroidkonzentration die 11ß-Hydroxylierung hemmt. Androst-4-en-3ß,17ß-diol wurde bisher nur in Ratten- und Mäusetestes nachgewiesen, wo es zu Testosteron oxydiert wurde; es hat eine ebenso hohe androgene Aktivität wie Testosteron. Die Ring-A-Reduktase wurde bisher auch nur in Organen nachgewiesen, die die Fähigkeit haben, Steroide zu metabolisieren.

Der intensive virilisierende Effekt dieser Tumoren, trotz nicht erhöhter 17-Ketosteroide, beruht auf der Produktion von Androstendion, das in Gegenwart von 17-Hydroxysteroiddehydrogenase zu Testosteron metabolisiert wird; dies läßt sich aus den Biosyntheseuntersuchungen eindeutig nachweisen.

b5) Übersicht

Hiluszelltumoren können Androgene und Östrogene produzieren. Die Biosyntheseuntersuchungen ergeben unterschiedliche Ergebnisse. Zum einen scheint DHEAsulfat als Substrat zur Testosteronsynthese zu dienen; andererseits erscheinen die biosynthetischen Potenzen dieser Tumoren grundsätzlich verschieden von denen des normalen Ovars. So waren in einem Tumor die für die Östrogensynthese notwendigen 19-hydroxy-

lierenden und aromatisierenden Enzyme nicht vorhanden. Nachzuweisen waren aber Enzyme, die sonst charakteristisch für fötales Hodengewebe sind.

Da gleichzeitig im Hiluszelltumor 21- und 11-Hydroxylaseaktivitäten vorkommen, kann man zusammenfassend feststellen, daß die Tumorzellen sowohl morphologisch als auch funktionell neoplastischen testikulären (Leydig) Zellen sehr ähnlich sind.

C Lipoidzelltumor

Schon die Klassifikation dieser Tumorgruppe ist heftig umstritten, da sowohl Histologie als auch Histogenese dieser Tumoren bisher nicht eindeutig bestimmt sind. Die verschiedenen Meinungen der verschiedenen Autoren spiegeln sich in den vielfältigen Bezeichnungen: Maskulinovoblastom, Eierstockshypernephrom, gelber Tumor des Ovars, Luteoma, Luteinoma, Paraluteinoma, Luteoblastom, Luteinzellblastom, luteinisierte Granulosazelltumor, Nebennierenresttumor, Nebennierenrindenzelltumor des Ovars, Androblastoma diffusum.

Als Lokalisationsmöglichkeit für die Tumorgenese werden heterotopes Nebennierenrindengewebe und das Ovarialstroma angesehen.

Bei Routineuntersuchungen entdeckte Lees (10) bei 12,8% der Frauen Nebennierenrindengewebe im Hilus ovarii oder im angrenzenden Mesovarium; aber in keinem Fall fand sich ein Anhalt für eine Virilisierung. Während virilisierende Lipoidzelltumoren bevorzugt in der frühen, reproduktiven Phase auftreten, finden sich die adrenalen Heterotropien im Bereich des Hilus ovarii erst in der Postmenopause. In der Literatur konnte bisher bei all diesen histologisch ähnlichen Tumoren eine spezifisch-adrenocortikale Aktivität nicht nachgewiesen werden. Ein biochemischer Mechanismus jedoch - die Formation der 17-Ketosteroide und des Testosterons - ist bei diesen Tumoren gleich. Hughesdon(76) kam zu dem Schluß, daß die verschiedenen virilisierenden

Ovarialtumoren einen gemeinsamen Ursprung im ovariellen Stroma haben, aber schrittweise sich in verschiedene Richtungen histologisch und funktionell differenzieren.

Nach Lipsett (103) ist bisher auch noch kein eindeutiger Beweis für eine 11beta- und 21-Hydroxylierung und somit eine Cortisolsekretion durch diese Tumoren vorhanden.

C1) Tumorcharakteristik

Die Tumoren sind ziemlich selten; über 100 Fälle wurden bis 1970 registriert (38). Diese Tumoren kommen vorwiegend einseitig vor und haben einen Durchmesser von 0,5 bis 15 cm. Das histologische Bild eines solchen Tumors hat eine große Ähnlichkeit mit der Nebennierenrinde. Die Tumoren sind gelbbraun, solid, zum Teil zystisch, gut abgegrenzt. Die Zellen sind groß, polygonal bis rund und in Balken angeordnet. Das Zytoplasma ist eosinophil, reich an Lipoiden, mit runden hyperchromatischen Kernen.

Lipoidzelltumoren sind virilisierend in 77% der Fälle und in 10% sind Symptome des Cushingsyndroms vorhanden (193).

Klinisch sind fast stets Amenorrhoe, Hirsutismus, tiefe Stimme, oft auch Libidoverlust und Vermännlichung der Gesamterscheinung die führenden Symptome. In etwa 80% der Fälle hypertrophiert die Klitoris und in etwas über 50% atrophieren die Mammae. In einem Viertel der Fälle werden Hypertonie, seltener Polyzythämie, in der Hälfte der Fälle deutliche Gewichtszunahme, vereinzelt auch Hyperglykämie oder Akne beobachtet.

Metastasenbildung mit tödlichem Ausgang ist wiederholt registriert worden; der Malignitätsindex wird analog dem Arrhenoblastom mit 21% angegeben (142).

Bis zur Diagnosestellung sind bei 80% der Patienten Symptome seit mehr als 1 Jahr und bei 50% seit mehr als 4 Jahren bemerkt worden.

C2) Hormonausscheidung

Beim Lipoidzelltumor ist die 17-Ketosteroidausscheidung im allgemeinen deutlich erhöht (29,39,50,116) über sehr hohe Werte berichten Bauer (11) (270mg/1), Osborn(138) (112mg/24h), Divino (41) (203mg/24h); gelegentlich liegt die Ausscheidung aber auch im Normbereich (162,165) Im einzelnen sind vor allem Ätiocholanolon und Androsteron erhöht, wobei beide Metaboliten in etwa gleichen Mengen ausgeschieden werden. Da DHEA nicht in diesem Maße mit ansteigt, ist eine vorwiegend adrenale Herkunft dieses Metaboliten anzunehmen.

Tafel 19

17-Ketosteroide im Urin bei Lipoidzelltumoren (mg/24h)

	De Alvarez (38)	Morrow (119)	Lipsett	Divino
17-Ketosteroide	24,4	26,1	74,0	203,0
D H E A	1,05	1,8	0,14	3,0
Androsteron	6,7	13,0	11,2	52
Ätiocholanolon	7,4	11,3	51,7	n.b.
11-Oxyandrosteron	0,96	3,5	0,09	n.b.
11-OH-Ätiocholanolon	1,75	3,0	0,09	12,0

Postoperativ erfolgt in jedem Fall ein Absinken der 17-Ketosteroidwerte. Es zeigt sich, daß dieser Abfall für das Ätiocholanolon und Androsteron bis zu drei Viertel betrug, während DHEA und die $C_{19}O_3$ -Verbindungen keine so großen Veränderungen zeigten.

Falls Lipoidzelltumoren adrenalen Ursprungs sind, sollte eine funktionelle Ähnlichkeit mit adrenalen Geschwülsten bestehen. Nebennierenrindentumoren sind autonom und weder ACTH noch Dexamethason beeinflussen die Steroidproduktionsrate wesentlich. Bei den Untersuchungen von Morrow kam es nach ACTH und Metapyron zur deutlichen

Steigerung der 17-Ketosteroidausscheidung, nach HCG war die Steigerung noch höher, was auf eine Reaktion des Tumors hinweist. (Tafel 20)

Die Hormonsekretion eines von Nebennierenresten abstammenden Lipoidzelltumors sollte auch $C_{19}O_3$ -Steroide enthalten. Dorfman (43) berichtet, daß 20% der 17-Ketosteroide bei einem Lipoidzelltumor eine 11-Keto- oder 11-Hydroxylgruppe tragen. Bei dem Fall von Morrow war eine geringe Vermehrung von 11-Oxyandrosteron, dem Hauptmetaboliten der adrenalen Androgene, vorhanden.

Tafel 20

17-Ketosteroidausscheidung beim Lipoidzelltumor und ihre Reaktion auf Dexamethason, ACTH, Metopyron, HCG (mg/24h).

	präop. ACTH Metapyron HCG DXM postop.					
17-KS	26,1	32,1	39,6	53,6	26,4	10,2
17-OHS	12,8	31,1	40,6	8,5	0,8	18,7
DHEA	1,8	3,4	3,7	n.b.	-	0,2
Androsteron	13,0	14,8	21,5	n.b.	10,6	1,5
Ätiocholanolon	11,3	16,5	25,6	n.b.	12,1	2,5
11-Oxyandrosteron	2,5	3,0	1,7	n.b.	1,8	2,0
11-Oxyätiocholan.	1,0	3,7	0,4	n.b.	-	3,3

Obzwar eine 11-Hydroxylaseaktivität nicht nachgewiesen werden konnte, läßt das Überwiegen von 11-Oxyandrosteron gegenüber 11-Oxyätiocholanolon, ein abnormales Verhältnis, das sich nach Tumorentfernung wieder normalisierte, eine Sekretion von 11-Oxyandrogenen vermuten. Nimmt man aber einen Nebennierenrindencharakter dieser Tumoren an, so wäre es ähnlich wie beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom - denkbar, daß im Verlauf der neoplastischen Transformation die Lipoidzellen die 11- oder 21-Hydroxylaseaktivität verlieren und so die enzymatischen Funktionen des Tumors ein kongenitales adrenogenitales Syndrom simulieren.

Diese Hypothese könnte die verschieden hohen 11-Oxy17-Ketosteroidwerte erklären, da diese Werte ja wiederum von der Aktivität der 11-hydroxylierenden Enzyme abhängen. Die Vorstellung, die 11-Hydroxylierung als biosynthetisches Kriterium für die Abgrenzung von adrenalen und ovariellen Gewebe einzusetzen, träfe demnach nicht zu.

Sofern Testosteron im Urin bestimmt wurde, zeigte sich eine deutlich bis massiv erhöhte Ausscheidung, was für eine Androgenproduktion durch den Tumor spricht. Jedoch kann dadurch nicht eindeutig definiert werden, welches Androgen für die Virilisierungszeichen verantwortlich ist. In Morrow's Fall bewirkte ACTH eine deutliche Erhöhung der Testosteronausscheidung, was darauf hinweist, daß der Tumor ACTH-abhängig war; während bei Rosner (162) eine normale Reaktion auf ACTH, aber eine deutliche HCG-Abhängigkeit bestand.

Tafel 21

Testosteronausscheidung beim Lipoidzelltumor unter DXM, ACTH, HCG (mikrog/24h).

	präop.	DXM	ACTH	HCG	postop.
Morrow	40,2	31,8	64,8	186,5	1,0
Rosner	900	863	875	1897	19
De Alvarez	68,0				6,5

Auffallend war, daß die hohe Testosteronausscheidung als Folge der HCG-Stimulierung mit einer ebenso deutlichen Erhöhung der 17-Ketosteroide aber ohne Erhöhung der 17-Hydroxycorticoide einherging.

Die Östrogenausscheidung ist bei diesen Tumoren meist erniedrigt.

In einigen Fällen konnte ein erhöhter Pregnantriolwert im Urin festgestellt werden, der unter HCG-Stimulierung kräftig anstieg und postoperativ abfiel. Dies spricht

für eine Produktion von 17alpha-OH-Progesteron durch den Tumor. Am auffälligsten ist dies bei Morrow mit einer Pregnantriolausscheidung von 7,9mg/24h.

Eine vermehrte Corticosteroidausscheidung bei einem Lipoidzelltumor wurde bisher nie eindeutig nachgewiesen; im übrigen wird auf das Kapitel über corticosteroidproduzierende Ovarialtumoren hingewiesen.

33) Plasmasteroide

Bei allen Untersuchungen ergaben sich abnorm hohe Androgenspiegel, insbesondere Testosteron und Androstendion, während DHEA im Normbereich lag; erhöht waren auch Progesteron und 17alpha-OH-Progesteron. Die Östrogene und Gonadotropine waren präoperativ mäßig bis stark erniedrigt. Die Unterschiede zwischen prä- und postoperativen Werten und zwischen Gehalt der Ovarialvene und peripheren Vene sprechen für eine Hormonproduktion durch den Tumor.(199)

Tabelle: 22

Plasmasteroidgehalt beim Lipoidzelltumor (ng/ml)

	Parker (139)	Osborn	Lipsett	Rosner	Sobrinho (185)
prä	3,0	31,8	4,0	37	4,84
Testosteron					
post	0,5	0,1			
prä	8,8	64,4	34,0	102	
Androstendion					
post	0,7	0,1			
DHEA					
prä	2,4	21,9			
post	7,9	0,46			
prä	2,6				
Progesteron					
post	0,2				
prä	5,1		6,0		
17-alpha-OH-P					
post	0,5				

Bei dem malignen Lipoidzelltumor von Lipsett bewirkte Dexamethason keine Hemmung der Testosteron- und Androstendionsekretion. Unter HCG stieg der Plasmatestosterongehalt auf 20ng/ml und der Androstendiongehalt auf 150ng/ml, ebenso um das 10fache erhöht fand sich 17alpha-OH-Progesteron mit 64ng/ml.

Tabelle: Steroidgehalt in einer Ovarialvene und in einer peripheren Vene (ng/ml) beim Lipoidzelltumor.

	PERIPHERE VENE	OVARIALVENE
Östradiol	0,05	0,096
Progesteron	2,5	7,8
17alpha-OH-Progesteron	3,6	41,8
Testosteron	2,2	5,4
Androstendion	3,4	15,0
D H E A	13,0	10,6

Man kann feststellen, daß sämtliche delta⁴ Biosyntheseweg - Steroide sowohl im peripheren als auch im ovariellen venösen Blut - bis auf DHEA - erhöht waren. Extrem hoch gegenüber dem peripheren Gehalt waren in der Ovarialvene 17alpha-Hydroxyprogesteron und Androstendion.

C4) Tumor-Steroidgehalt

Untersuchungen der Tumoren auf den Steroidgehalt wurden bisher kaum durchgeführt. Zum Teil wurden Methoden angewandt, die keine eindeutige Zuordnung der einzelnen Steroide verantworten lassen. Bauer und Karl konnten aus einem Eierstockshypernephroid große Mengen von 17-Ketosteroiden und corticoiden Wirkstoffen nachweisen. Zahlenangaben liegen jedoch nicht vor.

In dem Fall von Koss (96) waren neben Androgenen auch Corticosteroide im Tumor nachzuweisen. Betrachtet man gleichzeitig die histologischen, ultrastrukturellen und biochemischen Untersuchungsergebnisse dieses Tumors, so

besteht doch eine enge Verwandtschaft zur Struktur und Biochemie der Nebennierenrinde.

Tabelle: Steroidgehalt des Tumorgewebes (mikro μ g/gGewebe)

	Koss	Lees	Epstein (51)
17-Ketosteroide	256,0	281,0	5,7mg/Gm
17,21-dihydroxy-20-Ketost.	56,0	-	-
Testosteron	13,2	-	-
Östrogen	1,0	-	4,1 r.u./Gm
Silber-Porter Chromogens	-	-	1,46mg/Gm

c5) Biosyntheseuntersuchungen

Inkubationsstudien sollen Aufschluß über eine etwaige Corticosteroidproduktion und über die Klassifizierung geben.

Rosner führte Studien mit Progesteron-4- C^{14} durch und fand eine Konversion zu Androstendion (7,8%) und Testosteron (2,5%), während Sandberg (165) eine Konversion zu 17 α -OH-Progesteron (1,8%), Androstendion (2,9%) und Testosteron (2,2%) aufzeigte. Corticosteroide und Östrogene konnten in keinem Versuch nachgewiesen werden.

Auch den Untersuchungen von Bryson (25) ist zu entnehmen, daß der Tumor über hohe 17 β -Desmolase, 17 α -Hydroxylase, 20 α -OH-Dehydrogenase, 17 β -OH-Dehydrogenase Aktivitäten sowie über 21-Hydroxylase und 20 β -OH-Dehydrogenase Aktivitäten verfügt. 11 β -Hydroxylase und A-Ring-Reduktase waren nicht nachweisbar.

Daraus kann man schließen, daß der wahrscheinliche Ursprung dieser Tumoren Ovarialgewebe ist, das die Fähigkeit verloren hat, den Ring A zu aromatisieren, was zu einer Akkumulation von Androstendion führt und in Gegenwart von 17 β -OH-Steroiddehydrogenase zur erhöhten Produktion von Testosteron.

d Gynandroblastom

d1) Allgemeine Tumorcharakteristik

Das sehr seltene Gynandroblastom ist ein Misch tumor aus Granulosazelltumor und Arrhenoblastom. Novak (132) berichtet 1967 über insgesamt 24 bekannte Tumoren. 80% der Tumoren sind gutartig (19). Sie haben entsprechend ihrer Zusammensetzung androgene und östrogene Wirkung; so kann es zu gleichzeitigem Vorkommen von Hirsutismus und Clitorishypertrophie und Endometriumhyperplasie kommen. Die heterosexuelle Differenzierung durch die Androgene steht klinisch jedoch meist im Vordergrund. Das Durchschnittsalter der Patientinnen liegt bei 31 Jahren. Die Tumoren erreichen beträchtliche Grössen mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 10 cm.

d2) Hormonausscheidung

McBride (19) berichtet über ein 15jähriges Mädchen mit Hirsutismus, Clitorishypertrophie und Stimmveränderung; gleichzeitig bestand Östrogenaktivität, nachgewiesen durch die Zytodiagnostik. Die 17-Ketosteroide lagen im oberen Normbereich (DHEA nur in Spuren nachweisbar), mit ACTH kam es zu einem kräftigen Anstieg, während Dexamethason eine ausgeprägte Hemmung bewirkte. Dies läßt vermuten, daß der Tumor ACTH-abhängig war.

Tabelle 23

17-Ketosteroide im Urin beim Gynandroblastom (mg/24h)

	präoperativ	postoperativ
Kontrolle	9,8	8,8
ACTH	17,0	12,4
Dexamethason	2,6	1,7

Genauere Untersuchungen unternahm Laatikainen (97). Die 17-Ketosteroide lagen mit 11,0mg/24h im Normbereich,

ACTH-Stimulation und Dexamethason-Hemmung ergaben keine wesentliche Änderung; während DXM und HCG eine 17-Ketosteroidausscheidung von 31,8mg/24h bewirkten. Die Östrogene waren mit 10,1mikrog/24h erhöht, Pregnantriol lag im Normbereich.

Nocke (128) beschreibt ein Gynandroblastom bei einem 13jährigen Mädchen. Die Urinausscheidung von Östron, Östradiol-17 β , Östriol, 16-Epiöstriol, Pregnan diol, Pregnantriol, 17-Hydroxycorticosteroiden und 17-Ketosteroiden lag im Normbereich. Dexamethason-Hemmung bewirkte nur ein Absinken der 17-Hydroxycorticosteroide; HCG-Gaben zeigten eine deutliche Gonadotropin-Abhängigkeit der C₁₈, C₁₉ und C₂₁-Steroidbiosynthese. Es bestand auch ein Anhalt für eine 11beta-Hydroxylierung im Tumor. Nach Entfernung des Tumors kam es zu einem deutlichen Abfall der Steroidausscheidung.

13) Plasmasteroide

Bei den Untersuchungen von Laatikainen fanden sich Androsteron und Epiandrosteron erhöht. Beträchtliche Unterschiede zeigten sich im Steroidgehalt der Vena ovarica und der peripheren Venen. In der Peripherie waren die Sulfat-konjugierten Steroide in höherer Konzentration anzutreffen, was dafür spricht, daß vom Tumor keine sulfat-konjugierten Steroide sezerniert wurden. Eindeutig vom Tumor stammten die unkonjugierten Steroide; insbesondere Testosteron war sehr hoch. Androsteron- und Epiandrosteronsulfat, die stark erhöht im peripheren Blut nachzuweisen waren, sind als periphere Metaboliten des vom Tumor gebildeten Testosteron und Androstendion anzusehen.

Eine deutliche Erhöhung des Plasmatestosteron fand sich auch bei dem von Anderson (6) beschriebenen Tumor. Testosteron lag präoperativ bei 292ng/100ml, nach Dexamethason bei 216 und postoperativ bei 40ng/100ml. Excessiv erhöht war der Testosterongehalt in der Tumoroarialvene mit 5160ng/100ml.

Biosyntheseuntersuchungen am Gynandroblastom liegen bisher nicht vor.

Tafel 24

Plasmasteroide beim Gynandroblastom (mikrog/100ml)(97)

	Vena Ovarica	Vena Cubitalis
MONOSULFATE		
Androsteron	184	220
D H E A	27	30
Epiandrosteron	41	43
5-Androsten- β B,17 β -diol	9	11
Pregnenolon	17	16
5-Pregnen- β B, 20 α -diol	13	9
DISULFATE		
5-Androsten- β B,17 α -diol	12	10
5-Androsten- β B,17 β -diol	32	28
5-Pregnen- β B,20 α -diol	8	9
UNKONJUGIERTE STEROIDE		
D H E A	5	-
5-Androsten- β B,17 α -diol	13	-
5-Androsten- β B,17 β -diol	14	-
Testosteron	244	0,4
Androstendion	12	-
Pregnenolon	5	-
3 β ,17 α -OH- β -5-pregnen-20-on	14	-
17 α -OH-4-pregnen-3,20-dion	47	-

e Gonadoblastom

Das seltene Gonadoblastom setzt sich aus Keimzellen, Sertoli(Granulosa)- und Leydig(Theka)-Zellen zusammen; es zeigt eine Ähnlichkeit mit dem Aufbau fetaler Gonaden. Scully (175) erfasste 1970 insgesamt 74 Fälle; dabei war der Tumor in 36,5% bilateral; in 13 Fällen fand sich gleichzeitig noch ein anderer Tumor.

Die Patientinnen waren zwischen 6 und 38 Jahren; 40,5% waren 15 Jahre oder jünger. Die Tumorträgerinnen haben häufig ein mißgebildetes weibliches Genitale; sie sind meist Individuen mit männlichen Chromosomenmerkmalen, also chromatinnegativ. Uterus und Tuben sind immer vorhanden, während Ovarien nie eindeutig nachgewiesen werden konnten. Charakteristisch sind Verkalkungsherde im Tumor (81%). Die Malignität des Tumors liegt bei 20%; insgesamt starben sieben Patientinnen am Tumor.

e1) Hormonausscheidung

Die 17-Ketosteroide liegen im allgemeinen im oberen Normbereich oder sind mäßig erhöht; die hypophysären Gonadotropine werden erhöht ausgeschieden.

Josso (82) untersuchte die Steroidausscheidung bei einer 15jährigen Patientin mit 45,x/46,xy Mosaik und beidseitigem Gonadoblastom präoperativ und postoperativ sowie unter Dexymethason und HCG.

Tabelle: 25

Steroidausscheidung bei bilateralem Gonadoblastom

Urinausscheidung/24h	präop.	DXM	DXM+HCG	postop.
17-Ketosteroide(mg)	2,5	-	-	2,0
D H E A	Spur	-	-	Spur
Androsteron+ Ätiocholanolon	1,0	1,5	2,8	0,5
17-Hydroxycorticoide	5,0	0,7	0,7	5,0
Pregnandiol	Spur	Spur	Spur	-
Pregnantriol	0,5	0,3	0,8	-
Östron+Östradiol(mikrog)	Spur	5,0	5,0	Spur
Östriol	5,0	10,0	10,0	5,0
Plasmatestosteron(mikrog%)	0,35	0,27	0,28	0,063

Plasmatestosteron war ebenfalls stark erhöht. Die histoenzymatischen Untersuchungen zeigten eine deutliche delta⁵-

3 β -ol-Steroiddehydrogenase-Aktivität der Leydigzellen und des Interstitiums.

e2) Biosyntheseuntersuchungen

Mackay (113) führte Inkubationsstudien an einem virilisierenden und an einem nichtvirilisierenden Gonadoblastom durch.

Tafel 26

Produkt %	viril.Gonadobl.	nichtviril.Gonadobl.
Progesteron	0,22	0,59
17-Hydroxyprogesteron	0,52	0,04
17-Hydroxypregnenolon	5,0	2,35
D H E A	6,60	1,16
Androstendion	0,5	0,08
5-Androsten-3 β ,17 β -diol	0,83	n.b.
Testosteron	0,25	0,15
Östron	0,01	0,03
Östradiol-17 β	0,01	0,03

Am meisten wurden 17-Hydroxypregnenolon und DHEA gebildet; signifikante Radioaktivität fand sich auch bei 11-Deoxycortisol und Cortisol. Rekristallisation zeigte jedoch, daß diese Produkte nicht markiert waren; außerdem konnten sie bisher auch noch nicht aus Tumorgewebe dargestellt werden. Aus diesen Studien kann man sehen, daß Gonadoblastome Testosteron produzieren können und daß diese Produktion nicht nur von den Leydigzellen sondern auch vom undifferenzierten gonadalen Stroma ausgehen kann. Sowohl der delta⁴- als auch der delta⁵-Biosyntheseweg werden benützt.

Bei dem von Griffiths (65) beschriebenen Tumor zeigt sich, bedingt durch eine gesteigerte 16alpha-Hydroxylaseaktivität, eine hohe Umwandlungsrate in das antiandrogene

16alpha-Hydroxyprogesteron, das häufig bei der testikulären Feminisierung nachgewiesen wird (171).

Tafel 27

Inkubation eines Gonadoblastoms mit 4-¹⁴C Progesteron (65)

Produkt %	
Progesteron	94,93
16alpha-Hydroxyprogesteron	0,78
17alpha-Hydroxyprogesteron	1,95
Androstendion	0,14
Testosteron	0,22
Östradiol-17B	0,12

e3) Zusammenfassung

Aus Tierversuchen ist bekannt, daß bei fehlenden Gonaden - ohne Rücksicht auf das chromosomale Geschlecht - sich ein weiblicher Phänotyp entwickelt; wie dies bei den Gonadoblastom-Patienten der Fall ist. Trotz klinischer und biochemischer Zeichen einer Androgen- bzw. Östrogenaktivität ist die Gonadotropinausscheidung erhöht. Die Biosynthesestudien ergeben, daß Gonadoblastome Androgene und Östrogene produzieren können; daneben konnte auch eine 11β-Hydroxylase-Aktivität und die Bildung des Anti-Androgens 16alpha-Hydroxyprogesteron nachgewiesen werden.

f Tumoren mit Stromaluteinisierung

Außer den erwähnten Ovarialtumoren, können auch Adenokarzinome, Brennertumoren, Krukenbergtumoren und andere ovarielle Karzinometastasen mit Virilisierungserscheinungen einhergehen. Alle diese Tumoren weisen dann eine Stromaluteinisierung auf.

f1) Brennertumor

Hamwi (70) zählt über 400 einseitige, 32 bilaterale und 11 maligne Brennertumoren; die Malignitätsrate ist also sehr gering, und bisher wurde auch noch über keinen malignen, hormonaktiven Brennertumor berichtet.

Die Größe der Tumoren ist sehr unterschiedlich, meist sind sie unter 5 cm Durchmesser. Histologisch bestehen sie aus kollagenem Bindegewebe und Epithelzellen, die inselförmig angeordnet sind.

In dem von Hamwi und Besch (13) untersuchten Fall trat Virilisierung während der Gravidität auf. Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide (9,8mg/24h) und 17-Hydroxysteroide (6,5mg/24h) post partum lagen im Normbereich.

Inkubationsstudien mit 4-¹⁴C-Progesteron ergaben 20alpha-Hydroxyprogesteron (27,1%) und 6β-Hydroxyprogesteron (9,2%) jedoch keine Androgene; erst bei der Inkubation von 4-¹⁴C-Progesteron und 10 000 I.U./l HCG wurde neben 20alpha-Hydroxyprogesteron (25,2%) und 6β-Hydroxyprogesteron (10,9%) Testosteron (5,6%) und Androstendion (18,8%) gebildet. Inkubation mit 4-¹⁴C-Androstendion führte zu Testosteron (24,5%). Östron, Östradiol und 17alpha-Hydroxyprogesteron wurden nicht dargestellt.

Aus den Inkubationsstudien kann man erkennen:

- a) HCG hat keine Wirkung auf die Reduktion und Hydroxylierung an C₂₀.
- b) es scheint, daß unter HCG-Wirkung die Seitenkettenabspaltung beschleunigt wird.
- c) die 17-Hydroxylase-Aktivität steigt durch HCG-Wirkung beträchtlich an.

f2) Krukenbergtumor

Nach Untersuchungen von Connor (34) treten bei etwa 16% der Krukenberg-Tumoren während der Gravidität Virilisierungserscheinungen auf, außerhalb der Schwangerschaft liegt der Prozentsatz wesentlich niedriger.

Als Krukenberg-Tumoren werden die Metastasen im Ovar von Magenkarzinomen bezeichnet. Sie sind in der Regel bilateral. Histologisch finden sich zahlreiche Siegelringzellen mit charakteristischer Poliferation des umgebenden Bindegewebes. Die Geschwülste sind gelegentlich mikroskopisch klein, erreichen aber zum Teil Kindskopfgröße und machen oft vor dem Primärtumor Symptome.

Nach Kepp (93) sind 25% aller Ovarialkarzinome metastatischen Ursprungs; somit fallen auf Krukenberg-Tumoren rund 16% aller malignen Ovarialtumoren. Das Durchschnittsalter der Patientinnen liegt bei 46 Jahren. Die Prognose ist sehr schlecht, die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt 7 Monate. Hale (69) fand, daß rassische Unterschiede vorhanden sind, so werden Japanerinnen bevorzugt von diesem Karzinom befallen.

Die Virilisierungszeichen traten alle im Zusammenhang mit einer Gravidität auf; die Hormonproduktion zeigte in jedem Falle eine starke HCG-Abhängigkeit. Die 17-Ketosteroide waren präoperativ meist sehr stark erhöht.

Tabelle 28

17-Ketosteroidausscheidung beim Krukenberg-Tumor (mg/24h)

	präoperativ	postoperativ
Spadoni (186)	122,0	7,8
Scott (172)	22,2	3,8
Connor	238,0	5,0

Bei dem von Spadoni beschriebenen Fall waren im einzelnen Ätiocholanolon (27mg) und Androsteron (17mg) vermehrt, auch die Östrogene waren deutlich erhöht (5,1mg), wobei allerdings hauptsächlich Östron im Urin ausgeschieden wurde. Die Tumorfraction enthielt auch hauptsächlich Östron und die Androgene Testosteron, Androstendion, Ätiocholanolon, DHEA und Androsteron.

Der von Scott beschriebene Tumor zeigte eine deutliche Pregnanoliolausscheidung (26,9mg/24h); bei diesem Fall lag

die Östrogenausscheidung im Normbereich.

Woodruff (206), Ances (5) und Connor führten ausführliche Untersuchungen bei einer 38jährigen Patientin mit Krukenberg-Tumor während der Gravidität und post partum durch.

Tabelle 29

Steroidausscheidung während der Gravidität und post partum (mg/24h)

	Gravidität	post partum	DXM+HCG
17-Ketosteroide	238,0	6,0	37,5
DHEA	12,5	-	0,5
Pregnandiol	n.b.	10,0	14,0
Pregnantriol	n.b.	6,0	10,0
Östrogene	n.b.	0,271	0,212
Testosteronglukuronid	n.b.	0,274	-
Testosteronproduktion	n.b.	24,5	40,0

Die Bestimmung der Plasmasteroide ergab eine Erhöhung insbesondere des Plasmatestosteron. Unter HCG-Stimulierung blieb nur DHEA-Sulfat im Normbereich, während die anderen Androgene um das mehrfache anstiegen.

Tabelle 30

Plasmaandrogene (ng/100ml)

	Testosteron	Androstendion	DHEA	DHEA-Sulfat
Kontrolle	190	168	329	35 000
HCG	808	1 662	1 204	47 000

Inkubation des Tumorgewebes mit $7\alpha\text{-H}^3$ -Testosteron ergab hauptsächlich Androstendion, ebenso konnte eine Östrogenkonversion nachgewiesen werden. Enzymreaktionen mit den endokrinaktiven Stromazellen dieses Tumors zeigten deutliche Aktivitäten der DPNH-Diaphorase, TPNH-Diaphorase, Isocitratdehydrogenase, Succinatdehydrogenase, Glukose-6-Phosphatdehydrogenase, alkalischen Phosphatase. Auffallend

war, daß die 3 β -ol-Steroiddehydrogenase mit DHEA als Substrat nicht nachgewiesen werden konnte, während bei Androstendiol als Substrat Aktivitäten vorhanden waren.

f3) Zystadenokarzinom

Plotz (150) unternahm Inkubationsstudien an zwei papillären Zystadenokarzinomen. Beide Patientinnen hatten Virilisierungszeichen. Die 17-Ketosteroide im Urin lagen im Normbereich.

Tabelle 31

Inkubation eines Zystadenokarzinoms (Fall1)

Substrat Pregnenolon 17-OH-Preg. Progesteron. Androst. Testost.				
Produkt				
17-OH-Preg.	1,6 %			
DHEA	0,4 %	0,7 %		
Progesteron	0,9 %			
17-OH-Preg.	0,04 %	0,7 %	0,6 %	
Androstendion		0,05 %	0,5 %	4,9 %
Testosteron		0,4 %	1,7 %	

Die Inkubationsstudien zeigten die Fähigkeit dieses Tumors, aus Pregnenolon und Progesteron Androgene zu bilden. Das Tumorgewebe war im Stande, die delta⁵-Steroide, Pregnenolon und 17-OH-Pregnenolon, zu DHEA zu metabolisieren. DHEA hat aber sicher in diesem Fall nicht wesentlich zur Virilisierung beigetragen, da die 17-Ketosteroide niedrig waren (4,8mg/24h).

Die zweite Patientin zeigte bis auf einen geringen Oberlippenbart keine Virilisierungszeichen. Da der Tumor in vitro aber eindeutig androgen aktiv war, ist es möglich, daß in vivo ein Substratmangel bestand, also Cholesterol oder Pregnenolon in zu geringem Maß im Tumor vorhanden waren.

(Fall 2)

Substrat	Pregnenolon	DHEA	Progesteron	Testosteron
Produkt				
17-OH-Preg.	3,1 %			
DHEA	1,1 %			
Progesteron	0,2 %			
17-OH-Progest.	0,04 %		0,8 %	
Androstendion		0,4 %	0,8 %	6,2 %
Testosteron	1,2 %	6,1 %	0,5 %	

Als Ergebnis der Inkubationsstudien läßt sich feststellen, daß 17alpha-Hydroxylase, 17alpha-Desmolase und delta⁵-3β-ol-hydroxysteroiddehydrogenase im Tumorgewebe vorhanden waren; für eine Aromatisierung konnte kein Anhalt gefunden werden.

2. Östrogenproduzierende Ovarialtumoren

Zu dieser Gruppe zählen in erster Linie die "feminisierenden" Mesenchymome (Granulosa-Zelltumor, Granulosa-Thekazelltumor, Thekazelltumor). Östrinismus ist auch bekannt bei Zystadenokarzinomen, anaplastischen Karzinomen, Dysgerminomen, Brenner-Tumoren und metastatischen Karzinomen.

a Feminisierende Mesenchymome - Charakteristik

a1) Granulosa-Zelltumor

Die Angaben über die Häufigkeit schwanken; 34-70% der feminisierenden Mesenchymome sind Granulosa-Zelltumoren (40,109,129). Der Tumor kommt präpuberal (5-10%), während der Geschlechtsreife (40-45%) und in der Postmenopause (50%) vor. Das Durchschnittsalter der Patientinnen wird mit 42 bis 47 Jahren angegeben; die Altersverteilung reicht von einem totgeborenen Kind bis zu einer 81jährigen Tumorträgerin. 1,6-3% aller Ovarialtumoren sind Granulosa-Zelltumoren. Meist tritt der Tumor einseitig auf; in 2,5-10% der Fälle bilateral. Die Größe der Tumoren schwankt beträchtlich; es sind Tumoren bis 22kg beschrieben worden; im Durchschnitt liegt der Durchmesser bei 12,0 cm (106).

Mikroskopisch unterscheidet man 4 charakteristische Formen (79): makro- und mikrofollikulär, alveolär, trabekulär, sarkomatoid.

Der Granulosa-Zelltumor ist fakultativ maligne. Bei Typ I liegt die Mortalität bei 9,5%, Typ II 1,4%, Typ III 60%, Typ IV 75%. Die Malignitätsrate wird mit 5-58% angegeben, von den meisten Autoren jedoch mit 30%. 4-10% aller malignen Tumoren sind Granulosa-Zelltumoren.

a2) Thekazelltumor

Die Angaben über die Häufigkeit sind sehr unterschied-

lich; zwischen 12 und 52% der feminisierenden Mesenchymome sind Thekome. Der Tumor tritt meist einseitig auf und zwar bevorzugt rechts, in 2,8 bis 10,5% der Fälle bilateral. Das Durchschnittsalter der Patientinnen liegt bei 49 Jahren; etwa 20% sind jünger als 40 Jahre. Die Tumoren erreichen eine beträchtliche Größe. Der mittlere Durchmesser liegt bei 8 cm. Der Thekazelltumor ist meist gutartig, die Malignitätsrate wird mit 1 bis 11% angegeben (129).

a3) Granulosa-Thekazelltumor

Dies ist ein kombinierter Tumor, der sowohl Strukturen des Granulosa- als auch des Thekazelltumors enthält. 18-37% der feminisierenden Mesenchymome sind solche Mischtumoren. Das Durchschnittsalter der Patientinnen liegt bei 48 Jahren. Diese Tumoren sind etwas kleiner. Der mittlere Durchmesser liegt bei 6,6 cm. In 5 bis 28,5% treten die Tumoren bilateral auf. Die Malignitätsrate wird mit 7,6 bis 28,5% angegeben.

a4) Symptomatik

Die Östrogenproduktion in den feminisierenden Mesenchymomen führt zu einer dauernden Östrogeneinwirkung auf die Erfolgsorgane, die als Östrinismus bezeichnet werden. Vor der Pubertät bewirkt dieser Östrinismus eine Pseudopubertas praecox in 40% der Fälle. Es kommt zu einer vorzeitigen Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale und anovulatorischen Blutungen; gleichzeitig setzt eine Wachstumsbeschleunigung mit prämaturer Skelettreifung ein.

In der Geschlechtsreife und in der Postmenopause verursachen die Östrogene eine glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums, manchmal auch eine Vergrößerung des Uterus und ein Anschwellen der Mammæ. In ca. 60% kommt es zur Oligo-Amenorrhoe mit Meno-Metrorrhagien; signifikant erhöht ist auch das Auftreten von Endometriumkarzinomen in

Verbindung mit diesen Tumoren (siehe Tabelle). In seltenen Fällen treten bei diesen Tumoren Virilisierungszeichen auf (6 Fälle bei Novak (133)).

Vorkommen von Endometriumhyperplasie und Adenokarzinom bei feminisierenden Mesenchymomen: (Novak und Norris)

	Hyperplasie		Adeno-Ca	
	Novak	Norris	Novak	Norris
Granulosazelltumor	78%	64,3%	6%	28,5%
Granulosa-Thekazelltumor	50%	77,1%	15%	14,3%
Theka-Zelltumor	52%	56,2%	8%	25,0%

Enzymaktive Stromazellen

Endokrine Aktivitäten des Ovars in Verbindung mit hormoninaktiven Tumoren sind seit langem bekannt. In der Diskussion steht, ob die Tumorzellen selbst oder das umgebende Stroma die Steroidproduktion bewirken. Scully (173) fand enzymaktive Stromazellen in Ovarialtumoren, die luteinisierten Stromazellen gleichen, wie sie bei Thekomatosis vorkommen. Willighagen (204) nimmt an, daß das Vorkommen von EASC abhängt von der Gegenwart von Stroma im Tumor, in dem diese EASC induziert werden durch die proliferierenden epithelialen neoplastischen Zellen.

Die EASC sind identisch mit dem funktionierenden Stroma eines Ovarialtumors und sind aktiv in der Steroidproduktion; Sie enthalten Enzyme, die Cholesterol zu Pregnenolon, Pregnenolon zu Progesteron und DHEA zu Androstendion metabolisieren.

Diese Enzyme kann man unterteilen:

- a) Enzyme in direkter Beziehung zu Steroidproduktion: 3β -ol-Steroiddehydrogenase, Alkoholdehydrogenase.
- b) Enzyme, die möglicherweise in Beziehung zur Steroidproduktion stehen: NAD- und NADP-Reduktase, Glukose-6-phosphatdehydrogenase, Isocitratdehydrogenase, unspezifische Esterasen.

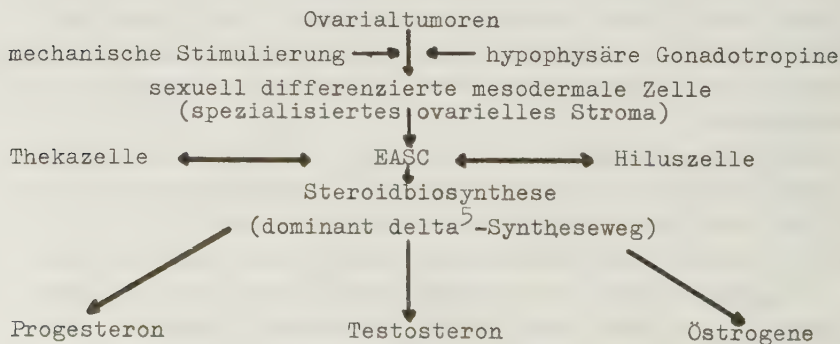
Bemerkenswert ist, daß die β -ol-Steroiddehydrogenase und die Alkoholdehydrogenase nur in 30% nachgewiesen wurden.

Pfleiderer (145) beobachtete, daß EASC nicht in Metastasen auftreten, was bedeutet, daß EASC an sich nicht Teil des neoplastischen Gewebes sind. In den Primärtumoren fanden sich EASC in den dichten Bindegewebssepten in allen Tumorbereichen und nicht nur in den gesunden Restbezirken des Ovars. Das hauptsächliche Vorkommen von EASC bei älteren Frauen zeigt, daß EASC nicht von der aktiven generativen Funktion des Ovars abhängen.

Häufig finden sich EASC in muzinösen Zystadenomen und Zystadenokarzinomen, endometroiden Karzinomen, paramesonephrischen Clear-Zellkarzinomen sowie in Krukenberg-Tumoren. Selten werden sie in serösen Zystadenokarzinomen und in papillären Tumoren gefunden; nicht vorhanden sind sie bei Tumoren, die aus den paramesonephrischen Strukturen entstehen.

EASC sind wohl immer vorhanden, wenn ein Tumor verdrängend und komprimierend wächst. Insgesamt läßt sich feststellen, daß das Vorkommen von EASC und somit Hormonproduktion abhängig ist vom Alter der Patientin, den histologischen Typ des Tumors und der Form seines Wachstums und seiner Differenzierung.

Tafel: Entwicklung der EASC (145)



b1) Symptomatik

Hormonaktivität im Zusammenhang mit EASC tritt bevorzugt in der Postmenopause auf. Bis auf wenige Ausnahmen kommt es zur Östrogenproduktion. Das Durchschnittsalter der Frauen liegt bei 65 Jahren; maligne Tumoren mit Östrogenproduktion treten im Schnitt 9 Jahre nach der Menopause auf. Auch bei diesen Tumoren sieht man die typischen Zeichen des Östrinismus. Wren (207) fand Östrogenwirkung am Vaginalepithel und am Endometrium in 50% der Fälle. Eddie (46) beobachtete aktives Endometrium in 27% der epithelialen Tumoren und in 52% der mesenchymalen Tumoren. Bei Rome (160) war die erhöhte Östrogenproduktion in 73% mit aktivem Endometrium und in 90% mit Östrogenwirkung am Vaginalepithel kombiniert.

c Hormonausscheidung

Der Östrogenstoffwechsel vollzieht sich - außer während der Gravidität - vorwiegend in der Leber. Nach Gabe von radioaktivem Östradiol waren 65% der Aktivität im Harn (23% als Östriol, Östron und Östradiol) nachweisbar und 16% in den Faeces. Bei Kindern liegt die Gesamtöstrogenausscheidung normal unter 1mikrog/24h; bei Frauen in der Postmenopause unter 10mikrog/24h (171).

c1) Östrogene

Die feminisierenden Ovarialtumoren bilden Östrogene im Übermaß; die Östrogenausscheidung ist deshalb meist um das mehrfache erhöht, aber ebenso sind Werte an der oberen Normgrenze beschrieben.

Untersuchungen von Edwards (47) ergaben bei malignen, hormonaktiven Tumoren präoperative Werte zwischen 11,9 und 47,9mikrog/24h Östriol; Rome (160) fand Werte bis 138mikrog/24h Gesamtöstrogene; postoperativ lag die Ausscheidung wieder im Normbereich. Auch bei den feminisierenden

Mesenchymomen ist die Östrogenausscheidung kräftig erhöht. Kecskes (90) berichtet über einen Granulosazelltumor bei einer 71jährigen Patientin. Präoperativ lagen die Gesamtöstrogene bei 183,4mikrog/24h (Östriol 136, Östron 44), postoperativ waren noch 8,2mikrog/24h nachzuweisen.

Pubertas praecox tritt bei feminisierenden Tumoren in der Kindheit auf; die Östrogenwerte sind auch hier deutlich erhöht; z.B. der Fall von Steiner (188) bei einem 3 1/2jährigen Mädchen: Östron 2, Östradiol 1, Östriol 3mikrog/24h.

Tafel 32

Hormonausscheidung bei östrogenbildenden Tumoren
(mikrog/24h)(21,94,179,197)

Östrogene	Östriol	Östradiol	Östron	Histologie
25,3	19,0	1,8	4,5	Gr.-Th.-Zelltu.
n.b.	43,0	n.b.	n.b.	ser-ZystadenoCa
64,0	48,0	4,0	12,0	Gr.-Zelltumor
60,0	44,0	-	16,0	Disgerminom
52,4	5,0	2,0	45,4	Thekom
109,5	63,75	6,8	38,5	Brenner-Tumor
400 U				Krukenberg-Tu.

c2) Gonadotropin

Die hypophysären Gonadotropine liegen im Normbereich.

c3) Pregnandiol

Erhöhte Werte wurden bei einigen Tumoren gefunden.

Edwards beschrieb ein seröses Zystadenokarzinom mit einer Ausscheidung von 6,8mg/24h (postop. 1,1mg/24h) und ein mucinöses Zystadenokarzinom mit 5,5mg/24h (1,2mg/24h).

c4) 17-Ketosteroide

Die 17-Ketosteroide liegen im Normbereich; lediglich bei virilisierenden Granulosazelltumoren kann eine Erhöhung vorliegen. Norris beschreibt zwei Tumoren mit 17-Ketosteroidwerten zwischen 10,0 und 14,9mg/24h; das Plasma-

testosteron war in einem Fall deutlich erhöht mit
325mg/100ml.(130)

d) Plasmasteroide

Edwards bestimmte bei zwei Tumoren den Plasma-
steroidgehalt in beiden Venae ovaricae.

Tafel 33

Plasmasteroide in den Ovarialvenen (mikrog/100ml)

	Progesteron	Androstendion	Östron	Östradiol
links	-	-	-	-
MUC.ZYSTADENO-CA				
rechts-Tumor	-	-	0,8	2,55
links	0,4	0,94	-	-
KRUKENBERG-TUMOR				
rechts-Tumor	1,6	4,6	-	-

Die Plasmasteroidwerte sind deutlich erhöht, auffal-
lend ist der Konzentrationsunterschied zwischen tumorösem
Ovar und normalem Ovar, was dafür spricht, daß die Stero-
ide vom Tumor sezerniert werden.

Bei einem 2 1/2jährigen Mädchen mit einem Granulosa-
zelltumor 3.450pg/ml Östradiol und 70.000pg/ml Progesteron;
im Tumor selbst wurden 2.750pg/ml Östradiol und 75.000pg/ml
Progesteron nachgewiesen. In den Tumorzellen fand sich
reichlich Glykogen und sudanophiles Material. Histochemisch
zeigte der Tumor eine starke 3- β -ol-Steroiddehydrogenase -
Aktivität. Die Östradiol- und Progesteronwerte im Serum
entsprachen denen von Frauen in der Lutealphase. Postope-
rativ bildeten sich die Zeichen der Pubertas praecox bald
zurück (75).

e Tumorsteroidgehalt

Die hormonaktiven Tumoren enthalten zum Teil große Mengen an Östrogenen, wie die Untersuchungen von Kecskes ergaben.

Tafel 34

Östrogengehalt feminisierender Ovarialtumoren (mikrog)

Histologie	Östron	Östradiol	Östriol	Östrogen/g-Tumor
GrThZelltu.	165,0	-	183	24,8
Thekom	-	9,2	2,6	7,3
Thekom	2,0	2,6	-	4,6
Anapl.-Ca	-	3,0	18,0	0,3
Anapl.-Ca	-	10,6	20,0	0,1
GrThZelltu.	Gesamtöstrogene			19,2
				0,2

Brük (24) konnte in Granulosa-Zelltumoren bei Kindern in einem Fall 1,2mikrog/g, in einem andern 0,03mikrog/g Östrogen nachweisen.

Extraktionsstudien von Flickinger (55) an einem Granulosazelltumor ergaben 0,1mikrog freies Östron/gTumor/h und 0,25mikrog Östradiol-17- β sowie 1,0mikrog Östronsulfat. Östronsulfat war somit das Hauptöstrogen des Tumors. Dies zeigt seine wesentliche Bedeutung im Östrogenmetabolismus.

f Biosyntheseuntersuchungen

Hinweise auf den Ursprung der Steroide ergeben sich aus in vitro Untersuchungen der Steroidbiosynthese.

f1) Feminisierende Mesenchymome

Marsh untersuchte einen Granulosazelltumor bei einem 26 Monate alten Mädchen mit Pseudopubertas praecox. Testosteron-4-C¹⁴ wurde zu 81% transformiert, davon in über 70% zu Östron und Östradiol-17 β .(110)

Kase ('88) führte Inkubationsstudien mit Progesteron-

7-H^3 und Pregnenolon- 7-H^3 durch; dabei ergab die Inkubation von Progesteron Androstendion (2,1%), Testosteron (0,37%), 17alpha-OH-Progesteron (7,0%), während Pregnenolon zu Progesteron (1,3%), Androstendion (0,07%), DHEA (3,1%), Testosteron (0,3%), Östron (0,65%) und Östradiol führte. Daraus ergibt sich, daß der Syntheseweg der Östrogene nicht über Progesteron verläuft. Die biosynthetische Effizienz gegenüber dem normalen Follikel erweist sich als sehr gering.

Griffiths (64) fand bei Inkubationsstudien mit Progesteron auch, daß der Tumor Progesteron nicht als Östrogenvorläufer utilisieren konnte; während das Androstendion zu Testosteron (40,8%), Östron (1,4%) und Östradiol-17 β (0,6%) synthetisiert wurde. Inkubation mit 4-C^{14} -DHEA ergab Androstendion (0,13%), Testosteron (0,06%), Östron (6,21%) und Östradiol-17 β (16,35%).(66)

Insgesamt ergibt sich, daß die feminisierenden Mesenchymome analog dem normalen Ovar Östrogene synthetisieren können. Der Syntheseweg scheint dabei wie die Progesteroninkubation zeigten, nicht über Progesteron sondern über 17-Hydroxypregnenolon und DHEA zu gehen. So konnte auch Goldberg (59) beim Granulosazelltumor keine Steroid- 3β -ol Dehydrogenase nachweisen.

f2) Brenner-Tumor

Östrogenproduktion kommt in etwa 7,5% der Fälle vor. Inkubation mit Androstendion- 4-C^{14} ergab Östron (0,018%) und Östradiol-17 β (0,023%) (210). Die Metabolisierungsrate erscheint zwar sehr gering, aber bei großen Tumoren können doch beträchtliche Östrogenmengen durch die im Tumor vorhandenen aromatisierenden Enzyme synthetisiert werden.

f3) Metastatische Ovarialkarzinome

Plotz (151) untersuchte die Ovarmetastase eines Endo-

metriumadenocanthoms bei einer 68jährigen Patientin mit Zeichen einer Östrogenproduktion.

Tafel 35

Inkubation einer Ovarmetastase eines Endometriumadenocanthoms.

Substrat	Pregnenolon	DHEA	Progesteron	Testosteron
Produkt				
17-OH-Preg.	10,6%			
DHEA	17,9%			
Progesteron	2,9%			
17-OH-Prog.	8,3%		30,3%	
Androstendion	-	12,8%	4,7%	19,1%
Testosteron	0,4%	4,9%	2,5%	
Östron	0,2%	0,2%	0,1%	0,2%
Östradiol			0,2%	0,2%

In diesem Tumor wurden histologisch enzymaktive Stromazellen nachgewiesen, auf die die Östrogensynthese zurückzuführen ist.

g Annulotubulär-Tumor

60% der Tumorträgerinnen zeigen das Peutz-Jeghers-Syndrom. Die Altersverteilung reicht von 11 bis 64 Jahre. Das Durchschnittsalter liegt bei 28 Jahren. In 80% kommt der Tumor einseitig vor. Die Tumoren sind meist sehr klein, doch ist auch ein Tumor mit 17 cm Durchmesser beschrieben. In 30% der Fälle liegt eine gleichzeitige Endometriumhyperplasie vor.

Über Hormonanalysen wurde bisher kaum berichtet; bisher bekannte Werte lagen im Normbereich. Jedoch ist sicher, daß in bestimmten Fällen eine Östrogenproduktion durch den Tumor vorhanden ist. (174)

n Übersicht

Die Feminisierung bei diesen Tumoren ist auf eine erhöhte Östrogenproduktion durch den Tumor zurückzuführen; insbesondere Östradiol-17 β und Östriol werden erhöht nachgewiesen.

Die Biosynthese der Östrogene scheint über die intermediäre Produktion von DHEA zu verlaufen.

Granulosazelltumoren reagieren endokrin genauso wie "nichtfunktionierende" Ovarialtumoren: enzymaktive Stromazellen entwickeln sich bei komprimierendem Wachstum. Hormonaktivität ist immer mit einer Anwesenheit von EASC verknüpft. Dagegen stehen jedoch auch andere Beobachtungen, wo nach Entfernung des Primärtumors im Rezidiv eine eindeutige Östrogenaktivität nachgewiesen werden konnte.

Thekazelltumoren sind die einzigen Tumoren, bei denen EASC im Tumorgewebe verteilt liegen.

Trotz gleichen Aufbaus der EASC ist jedoch eine unterschiedliche Hormonaktivität möglich. So zeigen metastatische Ovarialkarzinome in Verbindung mit einer Gravidität Androgenaktivität. Granulosa-Theka-Zelltumoren weisen in 25% eine Maskulinisation intra graviditatem auf, während außerhalb der Schwangerschaft eine Virilisierung nur in 0,4% auftritt. Daraus kann man eine bestimmte Abhängigkeit der EASC von Choriogonadotropin ableiten.

Eine Differenzierung zwischen primären Ovarialkarzinomen und metastatischen Tumoren ergibt sich an Hand enzymhistochemischer Methoden: Metastatische Karzinome zeigen keine Aktivität der alkalischen Phosphatase, während sie über deutliche Amino-peptidaseaktivitäten verfügen. (211).

Insgesamt läßt sich feststellen, daß die Entdifferenzierung mit einer Abnahme des Enzymgehalts einhergeht.

V. CORTICOSTEROIDE PRODUZIERENDE OVARIALTUMOREN

Zu dieser Gruppe werden von einigen Autoren insbesondere die Lipoidzelltumoren (Adrenalresttumoren) gezählt.

In zwei anderen Arbeiten wird über Corticosteroidproduktion bei einem Sertoli-Zelltumor und einem Adenokarzinom berichtet.

1.) Lipoidzelltumor

Bei etwa 60% der Tumoren sind Symptome eines Cushing-Syndroms nachweisbar (142). Nur in einigen Tumoren konnte aber bisher ein Anhalt für eine Corticosteroidsekretion gewonnen werden.

a Hormonelle Abhängigkeit

Präoperativ führen exogene Gaben von ACTH zu einem Anstieg der 17-Ketosteroide und der 17-Hydroxycorticosteroide im Urin, ferner zu einer Zunahme der 17alpha-OH-Progesteronproduktion; daß der weitere Anstieg der 17-Ketosteroide zum großen Teil den Ovarialtumor als Ursache haben muß, zeigt sich im postoperativen Abfall dieser Werte. Die ACTH-Abhängigkeit, die bei solchen Tumoren zu bestehen scheint, liefert einen weiteren Hinweis auf ihre Herkunft, denn dieses Verhalten ist nur möglich, wenn sich die Tumorzellen ähnlich den Nebennierenrindenzellen verhalten. Diskutieren könnte man auch, ob Zellen des Ovars, die ja normalerweise nicht auf ACTH reagieren, im Rahmen der veränderten endokrinen Lage umgewandelt werden und sich dann nebennierenrindenähnlich verhalten.

b Hormonausscheidung

Bauer und Karl (11) beschreiben einen Fall bei einer

49jährigen Frau mit eindeutigen Virilisierungszeichen und Cushing-Symptomen. Sowohl die 17-Ketosteroide als auch die Corticoide im Urin waren präoperativ stark erhöht. Dabei lagen die 17-Ketosteroide präoperativ bei 270mg/l und postoperativ bei 24mg/l. Die Corticoide waren um das 10-fache erhöht; deutlich über dem Normalwert lagen Glucocorticoide (wasserlösliche Fraktion) und Mineralocorticoide (chloroformlösliche Fraktion).

Tafel 36

Corticosteroidausscheidung beim ovariellen Hypernephroid (mg/l)

	chloroformlöslich	wasserlöslich	benzollösl.
präoperativ	6,8	10,2	1,3
postoperativ	1,4	1,2	0,1

Bei einer Patientin mit metastasierendem Lipoidzell-tumor fand Dorfman (43) eine Ausscheidung von 30mg/24h 3alpha, 11beta, dihydroxy-5alpha-Androstan-3-on und geringe Mengen anderer 11-oxo-17-Ketosteroide, daraus schloß er eine 11beta-hydroxy-Androstendion-Sekretion durch den Tumor. Goldzieher (61) beschrieb einen Fall mit einer Corticosteroidausscheidung von 30mg/24h, aber da dies Porter-Silber Chromogene waren und die Patientin ohne Zeichen eines Cushing-Syndroms war, ist es unwahrscheinlich, daß diese Chromogene Cortisolmetaboliten waren. Morrow (119) fand erhöhte 11-Ketoandrosteronwerte, während die übrigen $C_{19}O_3$ -Werte im Normbereich lagen.

c Tumorsteroidgehalt

Wie bereits beschrieben, fanden Epstein, Bauer und Karl und Koss Steroide im Tumor (siehe Seite 62). Auffallend ist jedoch bei Koss, daß trotz hohen Tumorsteroidgehalts (17-Ketosteroide 256; 17,21-dihydroxy-20-Ketosteroide

56mikrog%/gGewebe) die Urincorticosteroide nicht stärker erhöht waren (17,21-dihydroxysteroide 4,5mg/24h, 17-Ketosteroide 20mg/24h) und nicht durch Dexamethason gehemmt bzw. durch ACTH stimuliert werden konnten.

d Biosyntheseuntersuchungen

Hinweise auf den Ursprung solcher Tumoren ergeben sich aus in vitro Untersuchungen der Steroidbiosynthese. Diese muß - wenn diese Tumoren von adrenocorticalen Zellen ausgehen sollen - auch ähnlich der Steroidbiosynthese der hyperplastischen Nebennierenrinde sein und damit Cortisol produzieren.

Nebennierenrinde, Testis, Ovar und Placenta sind alle fähig, ihre charakteristischen Steroidhormone über Cholesteron und Pregnenolon zu synthetisieren; wahrscheinlich sind die meisten der biosynthetischen Reaktionen, die an der Synthese sämtlicher Klassen der Steroidhormone beteiligt sind, in all diesen Organen möglich. Ungeklärt ist jedoch, in welchem Ausmaß die sezernierten Steroidhormone in vivo von Acetat, von Plasmacholesterin oder von in der Nebenniere synthetisierten Steroiden gebildet werden.

d1) physiologische Steroidbiosynthese der Nebennierenrinde

Corticosteroide werden im allgemeinen biosyntheschema - wie es Figur 2 zeigt - einmal ausgehend von Progesteron und zum andern ausgehend von 17alpha-Hydroxyprogesteron gebildet. Hierzu ist eine 21-Hydroxylase und eine 11-Hydroxylase notwendig, also Enzyme, die normalerweise zwar für die Nebennierenrinde, nicht aber für die Steroidbiosynthese des Ovars charakteristisch sind.

d2) Inkubationsstudien

Bei den bisherigen Biosyntheseuntersuchungen mit Lipo-

idzelltumoren konnte keine 11-Hydroxylaseaktivität nachgewiesen werden. Lediglich Bryson (25) konnte mit Progesteron-4-C¹⁴ und Progesteron-21-C¹⁴ als Substrat eine Umwandlung zu Deoxycorticosteron nachweisen; sowie eine Aktivität der 21-Hydroxylase bei Progesteron und 17alpha-OH-Progesteron als Substrat. Die 21-Hydroxylaseaktivität war jedoch wesentlich geringer als in normaler Nebennierenrinde; demnach scheinen die Tumorzellen nicht von Nebennierenrindenzellen abzustammen.

2.) Sertoli-Zelltumor

(Androblastoma tubulare lipoides ovarii Teilum)

Dieser Tumor besteht aus tubulären Strukturen, die mit Sertolizellen belegt sind und viele Lipidsubstanzen speichern. Charakteristisch ist seine paradoxe Hormonaktivität: der Tumor produziert Östrogen und wirkt so feminisierend.

Ehrlich (48) beschreibt einen solchen Tumor bei einem 9jährigen Mädchen mit isosexueller Frühreife und Aldosteronismus.

a Steroidausscheidung

17-Ketosteroide (4,4mg/24h) und 17-Hydroxycorticoide (4,1mg/24h) sowie Pregnantriol (0,7mg/24h) lagen im Normbereich. Auffallend war eine erhöhte Aldosteronausscheidung von 16mikrog/24h bei gleichzeitig bestehender Hypertonie, Hypokaliämie und Hypochlorämie und mäßiger Polyurie.

b Biosyntheseuntersuchungen

Bei der Inkubation von Tumorgewebe mit 4-C¹⁴-Progesteron und 21-C¹⁴-Progesteron ergaben sich dieselben Produkte: delta⁴-Pregnen-20alpha,17alpha-diol-3-on; 17alpha-Hydroxyprogesteron und 6beta-Hydroxyprogesteron; demnach waren an En-

zymen 20alpha-Dehydrogenase und geringe Aktivitäten von 17alpha-Hydroxylase und 6ß-Hydroxylase vorhanden.

Mit 4-C¹⁴-Testosteron wurde nur eine kleine Substanzmenge identifiziert, die ähnlich 11ß-Hydroxyandrostendion reagierte, aber die Menge war so gering, daß keine eindeutige Identifikation möglich war. Es bestand wohl eine geringe 17ß-Dehydrogenaseaktivität. Mit 21-C¹⁴-Desoxycorticosteron konnte eine Konversion zu 11-Dehydrocorticosteron und zu einem Produkt, das Aldosteron entsprechen könnte, nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse bestätigen eine geringe 11ß-Hydroxylierung und Aldosteron-Synthese.

Das bemerkenswerte ist das gemeinsame Vorkommen von isosexueller Frühreife und Aldosteronismus. Die Diagnose des Aldosteronismus wurde gestellt auf Grund der Hypertonie und Hypokaliämie bei erhöhter Aldosteronausscheidung; bestätigt wurde die Diagnose durch die Biosyntheseuntersuchungen. Nach Entfernung des Tumors war auch der Aldosteronismus behoben - Aldosteron war im Urin nicht mehr nachweisbar - und die östrogenbedingten Veränderungen besserten sich. Daraus kann man schließen, daß der hormonaktive Tumor für beide Abnormalitäten verantwortlich war.

Todesco (195) berichtet über ein polymorphes malignes Arrhenoblastom mit Aldosteronproduktion.

Bei den Hormonanalysen ergab sich ein extrem hohes Urinaldosteron. Eine Plasma-Renin Aktivität konnte nicht nachgewiesen werden. Plasma FSH und LH waren erniedrigt, während Plasma Östradiol-17ß und Testosteron erhöht waren. Plasma Cortisol und 17-Hydroxycorticoide lagen im unteren Normbereich. Aldosteron ließ sich eindeutig mit der Radioisotopentechnik im neoplastischen Gewebe nachweisen.

3.) Adenokarzinom

Parsons (140) berichtet über einen solchen Tumor mit erhöhter Steroidausscheidung und erhöhten 17-Hydroxycorticosteroiden (0,74mg/l) im Plasma.

Tabelle 37

Steroidausscheidung (mg/24h)

17-Ketosteroide	Cortison	Cortisol	Tetrahydrocortison+T-Cortisol	
23,0	0,48	1,2	13,0	13,0

Die Patientin hatte deutliche Symptome eines Cushing-Syndroms: Vollmondgesicht, Fettsucht, Hypertonie, plethorisches Aussehen, Hirsutismus, Kapillarfragilität, Knöchelödeme, Diabetes.

Post mortem konnten aus einer Metastase von 18g Gewicht zwei mikrog Cortison und ein mikrog Cortisol nachgewiesen werden. Beide Nebennierenrinden waren hyperplastisch. Falls der metastasierende Tumor selbst Corticosteroide produzierte, hätte eine Nebennierenatrophie bestehen müssen und außerdem hätten im Tumor größere Steroidmengen vorhanden sein müssen. Deshalb ist es in diesem Fall möglich, daß der Grund für die Corticosteroidüberproduktion in den Nebennierenrinden lag, die auf Stimulation Hormone sezernierten, die nicht nur das Cushing-Syndrom bewirkten, sondern auch das Ovarialtumorwachstum beschleunigten.

4.) Übersicht

Aus den Stimulation- und Suppressionstesten, aus der Urinexkretion und aus den Inkubationsstudien läßt sich insgesamt feststellen, daß die Lipoidzelltumoren ihren Ursprung höchstwahrscheinlich nicht in akzessorischen adrenocorticalen Zellen sondern im Ovarialstroma haben.

Denn die adrenocorticalen Zellen bedürften der Stimulierung durch ACTH, um einen Tumor zu bilden. Das Vorliegen einer 11 β -Hydroxylase und einer 21-Hydroxylase scheint dagegen heute nicht mehr für eine adrenocorticale Abstammung beweisend zu sein. Beide Hydroxylasen konnte Corral-Gallado auch im Hiluszelltumor nachweisen.

Trotzdem ist eine Corticosteroidproduktion durch Tumoren des Ovars nicht ganz auszuschließen. Immerhin konnte in einigen Tumoren eine hohe Corticosteroidkonzentration aufgezeigt werden. Manche Tumoren zeigten eine deutliche ACTH-Abhängigkeit. Außerdem konnten Enzymaktivitäten, ähnlich der Zona fasciculata der normalen Nebennierenrinde nachgewiesen werden. Erwiesen ist eine Aldosteronproduktion durch eindeutig aus dem Ovarialstroma entstandene Tumoren.

VI. DAS PARANEOPLASTISCHE SYNDROM BEI OVARIALTUMOREN

Maligne Tumoren können mit Krankheitssymptomen einhergehen, die durch besondere Stoffwechselleistungen des Tumorgewebes ausgelöst werden.

Die Kombination eines Tumors, der aus nicht-endokrinem Gewebe entsteht, mit klinischen und/oder chemischen Zeichen einer Hormonüberproduktion oder Überproduktion einer hormonähnlichen Substanz wird als paraneoplastisches bzw. paraendokrines Syndrom bezeichnet.

Nach dem im Vordergrund stehenden klinischen Symptombild lassen sich verschiedene Syndrome unterscheiden, ohne daß eine Zuordnung zur histologischen Geschwulstdifferenzierung besteht. Hier sind nur die Endokrinopathien aufgezählt, die bisher bei Ovarialtumoren beschrieben wurden.

- a) Pubertas praecox
- b) Karzinoidsyndrom
- c) Hämolytische Anämie
- d) Hypoglykämie
- e) Hyperkalzämie
- f) Cushingssyndrom (ektopisches ACTH-Syndrom)
- g) Polyzythämie

Pubertas praecox und Karzinoidsyndrom wurden bereits abgehandelt.

Der pathogenetische Mechanismus dieser Begleitreaktionen ist noch nicht eindeutig geklärt. Diskutiert werden Derepression des Genoms sowie zufällig auftretende biosynthetische Anomalien als Folge neoplastischer Zellkernveränderungen (180).

1.) hämolytische Anämie

Ovarialtumoren treten in seltenen Fällen mit einer hämolytischen Anämie auf; bis 1964 wurde über nur 10 Fälle berichtet (7). In sechs Fällen waren die Tumoren gutartige Teratome, in zwei Fällen Zystadenokarzinome.

Der hämolytische Prozess beginnt allmählich und hat einen chronischen Verlauf; die Anämie ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist sehr ausgeprägt.

In der Hälfte der Fälle war der direkte Coombs-Test positiv. Bei allen Patientinnen kam es nach operativer Entfernung des Tumors zu einem sofortigen Sistieren der Hämolyse.

Hämolysestudien von Burkert (28) wiesen auf einen ungewöhnlichen Faktor im Patientenserum hin, der nach einstündigem Kontakt mit normalen Erythrozyten, diese Erythrozyten unfähig für eine in vitro Inkubation machte. Daß dieser Serumfaktor verantwortlich ist, für die in vivo-Hämolyse sowohl der autologen als auch der transfundierten Erythrozyten, ist anzunehmen.

Tabelle 38

Autohämolysetest (Hämolyse in %)

P = Patient N = Normal E = Erythrozyt S = Serum

Datum	Serum + Ery	in vitro-Hämolyse
31. 10. 1968	PE + PS	52,8
	NE + NS	4,2
op. + Radiatio		
15. 11. 1968	PE + PS	26,2
	PE + NS	17,8
	NE + PS	14,5
	NE + NS	3,0

Der **präzise** Mechanismus des hämolytischen Vorgangs ist noch nicht geklärt. Bisher gibt es noch keinen Nachweis für eine Antikörper-Produktion durch den Tumor. Mehrere Autoren halten es für wahrscheinlich, daß die Tumoren Ursprung für Antigene sind, die die Produktion von Antikörpern stimulieren, welche unter anderem gegen die Erythrozyten agieren. Man vermutet, daß solche Antigene aus Tumorseproteinen entstehen können, möglicherweise durch Aufspaltung von Peptidketten.

2.) Hypoglykämie

Schwere, progressive Spontanhypoglykämien bei Ovarialtumoren sind bisher nur in 3 Fällen beschrieben: ein gutartiges Fibrom (117), ein malignes Disgerminom (115) und ein seröses Zystadenokarzinom (137).

In allen drei Fällen kam es zu schweren Hypoglykämien, bei beiden bösartigen Tumoren trat der Exitus in einem nicht mehr beeinflussbaren hypoglykämischen Schock ein.

Die Ursache für die Hypoglykämie ist bisher noch nicht geklärt, obwohl einige Hypothesen aufgestellt wurden:

- a) Diese Tumoren sezernieren eine Substanz, die die Insulinproduktion steigert.
- b) Die Tumoren haben einen stark erhöhten Glukoseeigenbedarf.
- c) Gleichzeitig vorkommender Pankreastumor
- d) Beeinträchtigung des sympathischen Nervensystems
- e) Hemmung der Glukosefreisetzung in der Leber
- f) Produktion einer insulinähnlichen Substanz

Vieles spricht für die letzte Hypothese; so konnte in einigen Fällen extrapankreatischer Tumoren eine Blutzuckersenkung durch Tumorextrakte herbeigeführt werden. Auch konnte mit immunologischen und biologischen Methoden in mehreren Tumoren eine insulinähnliche Aktivität aufgezeigt werden(73).

3.) Hyperkalzämie

Über das Auftreten eines paraneoplastischen Hyperkalzämiesyndroms bei Ovarialtumoren liegen verschiedene Angaben vor; so tritt es nach Myers (121) 0,47%, nach Talley (190) in 3% und nach Omenn (136) gar in 8,2% der Fälle auf. Bis 1972 lagen neun Beobachtungen über ein Hyperkalzämiesyndrom bei malignen Ovarialtumoren vor (158), vier Mesonephrome, drei papilläre Zystadenokarzinome, ein Disgerminom und ein Lipoidzelltumor. Das Durchschnittsalter der Patientinnen lag bei 51 Jahren.

An Symptomen treten hauptsächlich auf: Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, fortschreitende Körperschwäche, Gewichtsabnahme, Polyurie, Polydipsie, Somnolenz und ZNS - Affektionen.

Die Hyperkalzämie bei Karzinomen ohne osteolytische Skelettmetastasen stellt eine Besonderheit dar. Die Diagnose eines paraneoplastischen Hyperkalzämiesyndroms kann nur dann als gesichert angesehen werden, wenn folgende Kriterien erfüllt werden:

- 1.) Fehlen von Skelettmetastasen
- 2.) Hypophosphatämie
- 3.) Keine Hyperplasie der Epithelkörperchen
- 4.) Keine Reaktion der Hyperkalzämie auf Corticosteroid-Therapie
- 5.) Normalisierung der Serumkalziumwerte nach Tumorexstipation
- 6.) Zunahme der Hyperkalzämie bei Tumorrezidiv

Tabelle 39

Ovarialtumoren mit Hyperkalzämiesyndrom

A u t o r	Serum-Kalzium mg/100ml	Serum-Phosphat
Plimpton (149)	17,9	3,1
Abouav (1)	17,6	1,56
Noeninckx (177)	16,1	3,1
Breidahl (18)	20,2	0,69
Seifert (177)	17,2	3,0
Ross (163)	15,3	1,2
Smith (184)	14,8	2,4
Ferenczy (54)	15,0	2,3
Rivett (158)	52,2	2,9

Für die Entstehung der paraneoplastischen Hyperkalzämie wird eine parathormonartige Wirkstoffproduktion durch den Tumor angenommen. Der Beweis dafür konnte durch Isolierung eines Polypeptids mit parathormonähnlicher Wirkung aus dem

Tabelle 40

Serum-Kalzium und -Phosphat prä- und postop. (mg/100ml)

A u t o r	Kalzium prä - post		Phosphat prä - post	
Ferenczy	15,0	8,7	2,3	3,8
Rivett	52,2	9,6	2,9	2,3
Ross	15,3	9,1	1,2	3,9
Smith	14,8	11,7	2,4	2,5

Tumorgewebe erbracht werden (192), der Nachweis gelang sowohl immunologisch als auch biochemisch. Solche Nachweise fehlen jedoch bisher bei Ovarialtumoren. Bei einem Renalzellkarzinom mit paraneoplastischem Hyperkalzämie-syndrom betrug der Parathormongehalt im Primärtumor 10 Mikrog/g Tumor, in den Metastasen 39 Mikrog/g Gewebe.

4.) Cushing-Syndrom

Manche Ovarialtumoren können ein Hormon sezernieren, das biologisch, physikalisch, chemisch und immunologisch nicht von hypophysärem ACTH unterscheidbar ist. Durch seine Wirkung auf die Nebennierenrinde kann dieses ektopische Hormon alle chemischen und klinischen Abnormalitäten des Cushing-Syndroms bewirken.

In den letzten Jahren wurde über mehrere Ovarialtumoren mit ektopischer ACTH-Sekretion berichtet. Die Tumoren waren verschiedenen Ursprungs, histologisch zeigten sie kein einheitliches Muster und glichen auch nicht Hypophysengewebe (102)(157).

In allen Fällen, bei denen genaue Bestimmungen durchgeführt wurden war das Plasma-ACTH und die Plasma- und Urin-17-Hydroxycorticosteroide erhöht und konnten durch Dexamethason-Gaben nicht gehemmt werden. ACTH-Aktivität konnte im Tumor nachgewiesen werden, nicht aber in tumorfreiem Gewebe. Meist ist die ACTH-Konzentration der Hypophyse unter der Norm.

Bei dem Fall von Liddle (102) lagen 17-OH-Corticosteroide bei 200mg/24h, 17-Ketosteroide bei 77mg/24h, ACTH im Plasma 0,59mU%, im Tumor 0,35m.U./g, in der Hypophyse 70m.U./g.

Prunty (153) erwähnt ein metastatisches Ovarialkarzinom bei dem nach beidseitiger Adrenalektomie eine vorher wohl durch MSH bedingte Pigmentation verging, aber nach weiterem Tumorwachstum wieder auftrat. Auffallend war bei dieser Patientin eine ausgeprägte Hypokaliämie (1,3mÄqu/l). Plasma-ACTH (170m.U.%) und Urin-17-Hydroxycorticoide (100mg/24h) waren deutlich erhöht.

Ausführliche Untersuchungen an einem ACTH-produzierenden Sertoli-Zellkarzinom unternahm Nichols (125). Die Ausscheidung der 17-Hydroxycorticoide und 17-Ketosteroide war deutlich erhöht und blieb unter Dexamethason unbeeinflusst. ACTH im Plasma konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Den Verlauf der Plasma-17-Hydroxycorticoide gibt Figur 3, wieder. Nach ACTH-Injektion kam es zu einem deutlichen Anstieg der Plasma-17-Hydroxycorticoide, während die Therapie mit m p - DDD eine Senkung des Plasma- und Uringehalts an Corticosteroiden erreichte.

Im Primärtumor und in den Metastasen konnten deutliche ACTH-Aktivitäten nachgewiesen werden, während in nichtbetroffenen Organen kein ACTH gefunden wurde.

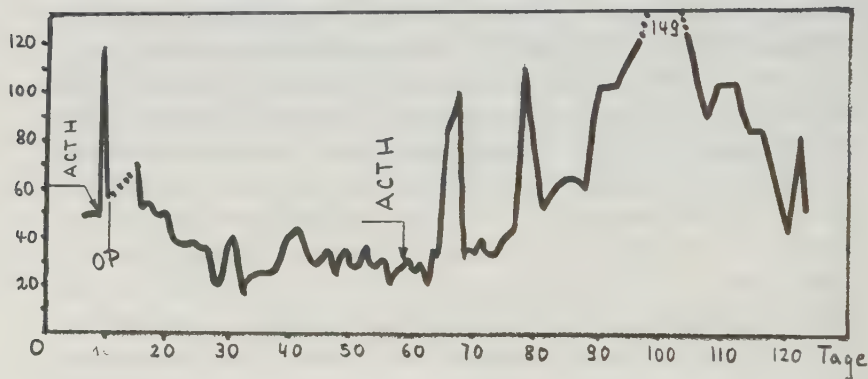
Primärtumor (nekrotisch)	14,5 m.U./gGewebe		
Lebermetastase	20,8	"	"
Leber (Mikrometastasen)	6,0	"	"
Muskel	-, -	"	"
Hypophyse	36,0	"	"

Mit ziemlicher Sicherheit fand die erhöhte Corticosteroidproduktion, die für die Cushing-Symptome verantwortlich waren, in den hyperplastischen Nebennierenrinden statt; diese wiederum resultieren aus der Hormonsekretion des Ovarialtumors und dessen Metastasen. Diese These wird unterstützt durch einen Inkubationsversuch mit 4-C¹⁴-Progesteron,

wobei keine 17-Hydroxylase-Aktivität und keine Seitenkettenabspaltung zu Androstendion nachgewiesen wurde.

Das erniedrigte hypophysäre ACTH mit der retrogressiven Crooke'schen Hypophysenveränderung und die massive bilaterale adrenocorticale Hyperplasie zeigen deutlich, daß die klinischen Zeichen auf eine erhöhte Corticotropinproduktion zurückzuführen sind.

mikrog 17-OHCS/100ml



Figur 3

17-OHCS Plasmagehalt bei paraneoplastischem Cushing-Syndrom

5.) Polyzythämie-Erythrämie

Erythrämie ist das am häufigsten vorkommende paraneoplastische Syndrom; bei 34% der Neoplasien wird über eine Erythrämie berichtet (62). Von der Polyzythämia vera unterscheidet sie sich durch das Fehlen von Leuko- und Thrombocytose.

Aus Tumorextrakten konnte ein Erythropoeisis stimulierender Faktor (ESF) gewonnen werden, der chemisch und physikalisch Erythropoietin identisch erschien und der durch ein Antiserum gegen humanes Urin-Erythropoietin inaktiviert wurde. (73)

Paraneoplastische Erythrämie ist sehr häufig beschrieben bei Nierentumoren, Kleinhirn-Hämangioblastomen und bei etwa 7% der Uterusmyome. In seltenen Fällen tritt sie bei Ovarialtumoren auf, besonders bei virilisierenden Lipoidzelltumoren (63,116,138).

Tafel 41

Hämoglobinkonzentration bei Ovarialtumoren

Histologie	Hämoglobin	Hämatokrit	Erythrozyten
Nebennierenresttumor	20,4g%	50,2%	n.b.
Lipoidzelltumor	16,8g%	53 %	n.b.
Lipoidzelltumor	19,9g%	n.b.	7,74Mio.

6.) Übersicht

Für die abnorme Hormonaktivität sind mehrere Erklärungen möglich. Außer der autonomen Hormonproduktion durch einen Tumorzellverband kann das paraneoplastische Syndrom zurückzuführen sein auf:

- 1.) Erhöhte Sekretion eines Faktors, identisch oder ähnlich den hypothalamischen Releasing Factors und dadurch bedingt eine erhöhte Sekretion der hypophysären Hormone.
- 2.) Potenzierung der Aktivität endogener Hormone; z.B. Beeinträchtigung des Hormonmetabolismus als Folge einer Lebererkrankung oder veränderter Bindungsproteine.
- 3.) Sekretion einer Substanz, ähnlich dem normalen Hormon, die aber nur biologisch und nicht immunologisch - oder umgekehrt - nachgewiesen werden kann.
- 4.) Wirkungen auf Grund von Faktoren, die unter normalen Bedingungen von Hormonen kontrolliert werden, aber hier unkontrolliert vom Tumor sezerniert werden; z.B. lokale Wirkungen in Folge Prostaglandinfreisetzung durch Tumoren.

Bei den beschriebenen Endokrinopatie kann in den meisten Fällen die Produktion eines Hormons oder einer hormonähnlichen Substanz nachgewiesen werden; diese Hormone sind im allgemeinen Polypeptide oder Proteine.

VII. DISKUSSION

Weitaus die meisten hormonaktiven Ovarialtumoren sind Geschwülste aus Derivaten des sexuell differenzierten Gonadenmesenchyms. Hormonaktivität ist aber auch bei anderen Tumoren, die enzymaktive Stromazellen enthalten bekannt. Relativ selten sind die germinativen, malignen Ovarialtumoren.

Chemisch gesehen gehören die produzierten Hormone im ersten Fall zu den Steroiden, im letzten Fall zu den Glykoproteiden. Art und Konzentration der produzierten Hormone bestimmen dabei das klinische Bild.

Unter den germinativen malignen Ovarialtumoren ist der endodermale Sinustumor hormonell inaktiv. In einigen Fällen kann jedoch eine Produktion von alpha-1-Fetoprotein nachgewiesen werden. Hormonell aktiv sind Dysgerminome, Embryonalzellkarzinome, Gonadoblastome, maligne Teratome und vor allem das Chorionepitheliom. Diese produzieren in excessiven Mengen HCG. Durch positive Schwangerschaftsreaktionen und heute auch durch radioimmunologische Methoden läßt sich das Hormon bestimmen.

Das HCG wird von Trophoblastzellen - wie sie auch in der Placenta vorhanden sind - gebildet. Der Tumor kann aus totipotenten Keimzellen, aus einem Teratom, metastatisch oder aus einer ektopischen ovariellen Schwangerschaft entstehen. Die Höhe des Hormonspiegels im Urin liegt beim Chorionepitheliom über 100 000 IE/l, im Metastasenstadium können aber Werte von über 1 Million IE/l erreicht werden, da auch die Metastasen HCG produzieren. So läßt sich aus dem qualitativen Hormonnachweis die Diagnose, aus dem quantitativen Nachweis auch die Prognose stellen.

Die bei manchen Fällen auftretenden Schwangerschaftsveränderungen mit Mammawachstum sind für diese Tumoren kein Charakteristikum, da sie auch bei feminisierenden Mesenchymomen auftreten können. Die Veränderungen können bedingt sein durch die Produktion von Östrogenen im Ovarialstroma,

zum andern ist eine solche Bildung aber auch in den Trophoblastzellen des Tumors möglich; außerdem ist hier ein vom Tumor produziertes Proteohormon zu nennen, nämlich das Placentalaktogen (HPL). Es besitzt neben der Stimulationswirkung auf die Mamma auch eine luteotrope Aktivität und es ist ein gewisser Synergismus mit dem STH festzustellen.

Als Hauptcharakteristikum ist bei diesen sehr schnell metastasierenden Tumoren also die HCG-Produktion anzuführen. Die Prognose ist besonders im Fall des Chorionepithelioms ungünstig, zumal dieser Tumor äußerst strahlenresistent ist.

Auch die Struma ovarii ist germinativen Ursprungs. Malignität tritt bei sekundärer Geschwulstbildung auf, meist handelt es sich um Adenokarzinome. Die Struma ovarii entspricht morphologisch und histochemisch einer ektopischen Schilddrüse.

Das Ovarialkarzinoid, das sich aus einem Teratom oder metastatisch entwickelt, hat den gleichen histologischen Aufbau wie das Karzinoid des Darmes. Auch ohne Lebermetastasen kann es das klinische Karzinoidsyndrom hervorrufen, da der venöse Abfluss aus dem Ovar die Leber nicht passiert; das Serotonin gelangt also unabgebaut in den Kreislauf.

Karzinoid sind als multihumorale Tumoren anzusehen, da für die klinische Symptomatik mehrere Hormone verantwortlich sind und in Tumoren außer Serotonin auch ACTH, MSH, Histamin, Katecholamine, Prostaglandine und vasoaktive Kinine nachgewiesen wurden.

Ovarialtumoren können verschiedene Androgene, Östrogene und auch Corticosteroide produzieren. Dabei ist zu erörtern, ob diese Hormonproduktion auf einer rein quantitativen oder auch auf einer qualitativen Änderung der physiologischen Steroidbiosynthese des Ovars beruht. Aufschlüsse erhält man schon aus der Urinexkretion der Steroidabbauprodukte.

Als Zeichen einer vermehrten Androgenproduktion durch den Tumor können die 17-Ketosteroide bei den virilisierenden Tumoren (Arrhenoblastom, Hiluszelltumor, Lipoidzell-

Verhalten der Hormonausscheidung im Harn bei Androgen bildenden Tumoren (21)

Diagnose	Spontane Hormon- ausscheidung	Hemmung NNR Dexamethason	Hemmung Ovar Östrogen od. Prog.	Stimulierung Ovar:HCG	Stimulierung NNR ACTH
Arrhenoblastom	17 KS:n-me T:de C:n	- u -	- - - - - - u	+ ++ u	+ u +
Adrenal- restumtumor	17 KS (DHEA):me T: n C: n	- - - u -	u (-) u u	++ u u	++ u +
Hiluszell- tumor	17 KS:n-me T: me C: n	- u -	- - - - - - u	+ ++ u	+ u +
AGS	17 KS:me T: me C: n - v	- - - - - - -	u u u	u u u	++ u (+) +
Nebennieren- rinden-Ca	17 KS:ee T:me C:v ö:de	u u - -	u u u u	u u u u	u u u +
17 KS = 17-Ketosteroide DHEA = Dehydroepiandrosteron T = Testosteron	C = Corticoide ö = Östrogen n = normal	me = mäßig erhöht de = deutlich erhöht ee = excessiv erhöht	v = vermindert u = unverändert + = kaum Anstieg	++ = mäß. Anstieg +++ = deutl. Anstieg - = kaum Absinken -- = mäß. Absinken --- = deutl. Absinken	

tumor, Gynandroblastom, Gonadoblastom, Krukenberg-Tumor, Zystadenokarzinom, Brenner-Tumor) erhöht sein, wobei das Ätiocholanolon und das Androsteron den größten Anteil ausmachen (außer beim Nebennierenrindenresttumor) und auch postoperativ am stärksten abfallen. DHEA und $C_{19}O_3$ Verbindungen zeigen dagegen oft keine wesentlichen Schwankungen in prä- und postoperativen Werten. Dies läßt vermuten, daß sie größtenteils von der Nebennierenrinde abstammen und vom Tumor nicht produziert werden. Bei manchen Tumoren (Hiluszelltumor, Gynandroblastom, Gonadoblastom, Lipoidzelltumor) dagegen läßt sich ein starker postoperativer Abfall feststellen. Das bedeutet, daß in diesen Fällen der Tumor die Fähigkeit haben muß, eine 11β -Hydroxylierung von C_{19} -Steroiden durchzuführen. Bestätigt wird dies auch durch die in vitro Untersuchungen der Biosynthese.

Eine 11β -Hydroxylierung ist im normalen Ovar bisher nicht festgestellt worden, wohl aber in der Nebennierenrinde. Dies könnte bedeuten, daß tatsächlich ein qualitativer Unterschied bei diesen Tumoren vorliegt; ferner würde es bedeuten, daß diese Tumoren ein neues Enzym, nämlich die 11β -Hydroxylase erworben haben.

Für das Auftreten der 11β -Hydroxylase ergeben sich nun zwei Erklärungen: Die Tumoren könnten einmal adrenocorticalen Zellen besitzen, was durch eine histologische Untersuchung praktisch nicht nachgewiesen werden kann. Dagegen spricht, daß keine Nebennierenrindenhormone vermehrt nachgewiesen werden können und daß eine Stimulierung mit ACTH bzw. eine Suppression mit Dexamethason keine adrenocorticalen Eigenschaften des Tumors erkennen lassen. So bleibt nur die zweite Erklärungsmöglichkeit, daß das Enzym bereits im normalen Ovar vorhanden ist, allerdings in einer verschwindend geringen Konzentration, so daß solche 11β -hydroxylierte Produkte dem Nachweis entgehen.

Da nun Enzyme genetisch fixiert sind und diese Tumoren wahrscheinlich keine neuen Enzyme bilden, dürfte es sich also um ein enzymatisches Konzentrationsproblem handeln.

Die Enzymaktivitäten können so von Tumor zu Tumor verschieden sein, zumal manche Tumoren (Arrhenoblastome) den Testes und andere (Hiluszelltumoren) den fötalen Testes in ihren funktionellen Eigenschaften gleichen.

Bei malignen Tumoren sind die Enzymaktivitäten gesteigert, das heißt, es liegt ein differenzierter wirksamer Fermentsatz vor, und so werden Androgene und auch Östrogene gleichzeitig vermehrt gebildet. Neben der verschiedenen Konzentration der Enzyme scheint innerhalb einer Enzymgruppe auch eine gewisse Substratspezifität möglich, so daß eine 11 β -Hydroxylase zwar C₁₉-, nicht aber C₂₁-Steroide als Substrat benützen kann.

Für die 21-Hydroxylase gelten wohl dieselben Verhältnisse; sie wurde bisher außer im fötalen Testis auch beim Maskulinovoblastom und beim Hiluszelltumor nachgewiesen. Es könnte sich zwar um ein typisches Nebennierenrindenenzym handeln, so daß sie im Ovar nur dann auftreten würde, wenn dieses akzessorische adrenocorticale Zellen enthält; dagegen spricht aber eindeutig das Vorkommen in Ovarialtumoren, die ihren Ursprung im Ovar finden.

Die Virilisierung wird also durch eine tumorbedingte, vermehrte Androgenproduktion hervorgerufen. Dabei wird mehr Androstendion als Testosteron produziert. Es besteht auch die Möglichkeit, daß der Tumor (z.B. Hiluszelltumor) aus Steroidvorläufern im Blut diese Androgene aufbauen kann. Das Testosteron läßt sich auch im Plasma erhöht nachweisen. Der Steroidbiosyntheseweg ist analog dem im normalen Ovar, wobei sowohl der delta⁴- als auch der delta⁵-Weg benützt werden kann.

Dasselbe gilt auch für die feminisierenden Mesenchymome. In den meisten Fällen sind hier die Östrogene erhöht. Dort wo dies nicht der Fall ist oder nur eine ganz geringe Erhöhung vorliegt, muß das Vorliegen östrogenartiger Substanzen erwogen werden, da es auch in diesen Fällen zu Zeichen des Östrinismus kommt. Bei den drei klassischen Östrogenen ist das Östradiol-17 β und vor allem das Östriol

erhöht, während das Östron in den meisten Fällen nur mäßig erhöht ausgeschieden wird.

Das Östriol könnte direkt aus dem Pregnenolon über eine 16alpha-Hydroxylierung gebildet werden, so daß der Weg über das DHEA und das Östradiol-17 β nicht der einzige zu sein scheint. Dieser Syntheseweg wurde aber bisher nicht nachgewiesen. In vitro Biosyntheseuntersuchungen ergaben bisher noch keinen Nachweis für eine Östriolproduktion, was aufzeigt, daß in vitro Versuche zumindest nicht vollkommen den in vivo Verhältnissen entsprechen. Das Östradiol-17 β und das Östron dagegen entstehen aus dem Dehydroepiandrosteron.

Es dürfte sich also auch bei den feminisierenden Mesenchymomen nur wieder um einen quantitativen Unterschied gegenüber dem normalen Ovarialgewebe handeln. Anzumerken ist noch, daß bei den einzelnen Biosyntheseschritten hier - wie auch im normalen Ovar - eine Sulfatierung neutraler Steroide auftritt. Das Testosteron, das seinerseits ebenfalls sulfatiert werden kann entsteht so weniger aus dem DHEA, sondern vielmehr aus DHEA Sulfat. Es liegt also ein direkter Umsatz sulfatierter Zwischenstufen vor. Schließlich ist noch festzustellen, daß die vermehrte Östrogen- bzw. Androgenproduktion die Sekretion der hypophysären Gonadotropine hemmt, und das umgekehrt die Hormonproduktion durch HCG beeinflusst werden kann.

Besonders bei den sogenannten funktionierenden Stromatumoren - Geschwülsten mit enzymaktiven Stromazellen - ist eine deutliche HCG-Abhängigkeit der Androgenproduktion nachgewiesen.

Das Auftreten von EASC ist abhängig vom Alter der Patientin (evtl. Abhängigkeit der EASC von LH und Reaktion des Tumorstromas auf HCG), der Histologie, des Wachstums und der Differenzierung der Geschwulst. Das Enzymmuster der EASC erscheint identisch mit dem endokrinaktiver Stromazellen bei Thekomatosis und mit dem aktiver Thekazellen des reifenden Follikels. Wohl liegt aber eine gewisse enzyma-

tische Variation entsprechend der biologischen Differenzierung der Ovarialtumoren vor. Auffallend bei diesen Tumoren ist, daß bei weit fortgeschrittenen Karzinomen die Östrogenausscheidung geringer ist, was bedeutet, daß die Entdifferenzierung der Tumorzelle mit einer Abnahme des Enzymgehalts einhergeht.

Eine Sonderform stellen jene Ovarialtumoren da, bei denen man auf Grund ihrer charakteristischen Hormonproduktion eine Abstammung von akzessorischen Nebennierenrindenzellen annehmen kann. Falls die Tumoren adrenocorticalen Ursprungs sind, müssen sie wenigstens im Anfangsstadium eine ACTH-Abhängigkeit zeigen.

Es ist auch denkbar, daß diese Tumoren im Verlauf der neoplastischen Transformation die 11 β - und 21-Hydroxylasen verlieren und der Tumor so ein AGS simuliert.

Der hohe 17-Ketosteroidwert im Urin könnte also durch ein AGS bedingt sein. Da dieser Wert aber postoperativ abnimmt, kann dieser Enzymblock nicht der einzige Ursprung sein. Eine Erklärung könnte die hohe 17 α -Hydroxyprogesteronbildung durch den Tumor darstellen; diese könnte durch den fehlenden weiteren Umbau in Cortisol bzw. Androgene bedingt sein. 17 α -Hydroxyprogesteron kann in der Leber teilweise zu 17-Ketosteroiden abgebaut werden.

Die durch die Cushing-Symptome erwartete Cortisonproduktion durch den Tumor bestätigt sich nicht. Die Biosyntheseuntersuchungen ergaben bisher, daß der wahrscheinliche Ursprung dieser Tumoren doch Ovarialgewebe ist, das die Fähigkeit verloren hat, den Ring A zu aromatisieren, was zur Akkumulation von Androstendion und somit zur erhöhten Testosteronproduktion führt.

Eindeutig kann jedoch eine adrenocorticale Genese nicht ausgeschlossen werden, zumal enzymhistochemische Untersuchungen vergleichbare Aktivitäten mit der Zona fasciculata der normalen Nebennierenrinde ergeben.

In seltenen Fällen treten bei Ovarialtumoren sog. paraneoplastische Endokrinopathien auf. Es handelt sich dabei

um eine Produktion von Hormonen oder hormonähnlicher Substanzen, die im allgemeinen nicht vom Ovarialgewebe synthetisiert werden können. Die gebildeten Hormone sind meist Polypeptide oder Proteine.

Erhöhte Steroidhormonproduktion beinhaltet kein paraneoplastisches Syndrom. Diese geschieht als Folge einer Überaktivität stimulierender Polypeptide oder ist das Produkt ektopischen Gewebes mit den Funktionen des normal-lokalisierten Gewebes oder auf Grund einer Hyperaktivität normal-lokalisierten Gewebes. Jede dieser Möglichkeiten kann aus der Aktivität eines neuen oder bereits vorhandenen Enzymsystems resultieren. Jedoch scheinen neue Steroidhormone nur in den Strukturen aufzutreten, in denen bereits eine Steroidsynthese stattfindet.

Andererseits haben die meisten Tumorzellen Enzyme und Zytoplasma-RNA für die Proteinsynthese, die, so kann man sich vorstellen, nur auf ein Signal einer neoplastisch transformierten Kern-DNA warten, um neue Peptide zu produzieren. Dieses Signal könnte auf zwei Wegen zustande kommen: eine Derepression der früher codierten genetischen Information oder eine zufällig auftretende biosynthetische Anomalie.

Als weitere Möglichkeiten für die paraneoplastischen Endokrinopatie sind die Hormonproduktion aus embryonalen Restzellen oder die Hormonproduktion durch totipotentielle Zellen zu betrachten. Die Vorstellung, daß neurektodermale Zellen diffus in viele embryonale Organe wandern, wo sie endokrin aktiv werden können unter bestimmten (neoplastischen) Bedingungen ist annehmbar, aber bisher noch nicht nachgewiesen. Damit stellt sich die Kernfrage - deren Beantwortung noch weiterer Forschung bedarf: gibt es überhaupt paraneoplastische Endokrinopatie oder handelt es sich nur um eine Steigerung oder Abänderung bereits bestehender Hormonbiosynthesewege?

S C H L U S S

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird an Hand der neueren Literatur - umfassend die Jahre 1940 - 1974 - ein Überblick über hormonaktive Ovarialtumoren gegeben. Dabei werden vor allem die biochemischen Potenzen dieser Tumoren und die hieraus sich ergebenden Möglichkeiten der Differenzierung und Klassifikation hervorgehoben.

Einleitend werden allgemein statistische Angaben über die Häufigkeit gemacht und das Klassifikationsproblem erwähnt. Der Hauptteil der Arbeit behandelt Tumoren mit Produktion von Choriongonadotropin, Thyroxin, Serotonin, Androgen, Östrogen, Corticosteroide sowie Tumoren mit paraneoplastischem Syndrom. Dabei ergibt sich:

1.) Ovarialtumoren germinativen Ursprungs:

- a) Chorionepitheliome, maligne Teratome, Dysgerminome, Embryonalkarzinome und Gonadoblastome sowie germinative Mischtumoren produzieren Choriongonadotropin (HCG). Daneben sind das Placentallaktogen (HPL) und eine dem thyreotropen Hormon (TSH) ähnliche Substanz nachgewiesen. Zusätzlich können in 40-50% im Urin erhöhte Östrogenwerte nachgewiesen werden. Auf die klinische Symptomatik (Schwangerschaftsveränderungen, isosexuelle Frühreife etc.) wird hingewiesen.
- b) Die Struma ovarii produziert Thyroxin. Morphologisch und histochemisch besteht kein Unterschied zwischen Struma ovarii und Schilddrüse. In etwa 25% treten hyperthyreotische Erscheinungen auf.
- c) Bei den Ovarialkarzinoiden liegt in ca. 50% eine Serotoninproduktion vor, die dann die entsprechende klinische Symptomatik hervorruft. Neben Serotonin scheinen von diesen Tumoren auch noch andere Hormone gebildet zu werden (ACTH, MSH, Histamin, Katecholamine, Prostaglandine, vasoaktive Kinine). Die Symptomatik entspricht Karzinoiden anderer Lokali-

sationen.

) Geschwülste aus Derivaten des sexuell differenzierten Gonadenmesenchyms produzieren Steroide. Es sind dies einmal Androgene wie Androstendion, Testosteron und in einigen Fällen auch 11beta-hydroxylierte C_{19} -Steroide, zum andern sind es Östrogene wie Östriol und Östradiol - 17 β .

Androgen- und Östrogenproduktion kann aber auch von anderen Tumoren ausgehen. Verantwortlich für die Steroidproduktion scheinen enzymaktive Stromazellen zu sein, die je nach Histologie, Wachstum und Differenzierung der Tumoren aufzufinden sind.

Bei den meisten Tumoren liegt gegenüber der physiologischen ovariellen Steroidbiosynthese nur ein quantitativer Unterschied vor. Das klinische Bild ergibt dementsprechend einerseits Defeminisierungs- und Virilisierungszeichen, andererseits isosexuelle Frühreife und Zeichen des Östrinismus.

) Ovarialtumoren können auch Corticosteroide produzieren. Bisher nicht eindeutig geklärt ist, ob diese Tumoren von akzessorischen Nebennierenrindenzellen ausgehen. In einem einzigen Fall wurde bisher eine Aldosteronproduktion durch einen Ovarialtumor nachgewiesen.

Bei diesen Tumoren ergibt sich, daß offenbar keine neuen Enzyme entstehen. Die einzelnen Enzymaktivitäten können aber erheblich variieren; dies gilt vor allem für die verschiedenen Hydroxylasen.

Eine exakte Zuordnung der Ovarialtumoren läßt sich nicht allein auf morphologischer Basis treffen, sondern sollte immer mit der Untersuchung der Biosyntheseleistungen dieser Tumoren verknüpft sein.

) Paraneoplastisches Syndrom

In seltenen Fällen können auch Ovarialtumoren mit paraneoplastischen Syndromen einhergehen. Die endokrinen Veränderungen scheinen auf der Produktion hormon-

ähnlicher Substanzen zu beruhen, wie dies in einigen Fällen eindeutig nachgewiesen werden konnte.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) ABOUAV J.: Reversible Hypercalcemia in masculinizing Hypernephroid tumor of the ovary.
New Engl. J. Med. 260:1057, 1959
- (2) Acevedo H. F.: Studies in fetal metabolism. II. Metabolism of progesteron-4-C-14 and pregnenolone-7-H-3 in human fetal testes.
J. clin. Endocr. 23:885, 1963
- (3) ADAMSON A.R.: Pharmacological blockade of carcinoid flushing provoked by catecholamines and alcohol.
Lancet II:293, 1969
- (4) AHLMARK A.: The effect of progesterone and gonadotropins on the histaminase content of the rabbit endometrium.
Acta endocr. 12:279, 1953
- (5) ANCES I.G.: Metabolism of testosterone by virilizing Krukenberg tumor of the ovary.
Am.J.Obst. Gyn. 100:1062, 1968
- (6) ANDERSON M.C.: Gynandroblastoma of the ovary.
Brit.J. of Obst. and Gyn. 82: 68, 1975
- (7) MC ANDREW G.M.: Haemolytic anaemia associated with ovarian teratoma.
Brit. med. J. 2:1307, 1964
- (8) ANLIKER R.: Über den Nachweis von androgenen Hormonen in einem virilisierenden Ovarialtumor.
Liebigs Ann. Chem. 603:109, 1957

- (9) ARONSEN K.F.: Carcinoid syndrome and hyperinsulinism.
acta path. microbiol. scand. 78:265, 1970
- (10) AURE J.C.: Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma.
J. Obst. & Gyn. 37:1, 1971
- (11) BAUER J. u. KARL J.: Der chemische und kristalline Nachweis von androgenen und corticoiden Wirkstoffen aus Urin und Geschwulstgewebe bei virilisierendem Ovarialtumor.
Z. ges. Exp. Med. 118:425, 1952
- (12) BERZINS A.: Die enzymologische Beurteilung von Ovarialtumoren.
Gynaecologia 163:101, 1967
- (13) BESCH P.K.: Testosterone synthesis by a Brennertumor.
Am. J. Obst. Gyn. 86:1021, 1963
- (14) BLUMBERG A.U.C.: Klinische und biochemische Untersuchungen beim Karzinoidsyndrom.
DMW 87:921, 1962
- (15) BORUSHEK S.: Functional malignant germ cell tumor of the ovary in a 4 1/2-year old girl.
Cancer 18:1485, 1965
- (16) BRANDAU H.: Enzymologische Studien am Arrhenoblastom.
Acta endocr. 67:577, 1971
- (17) BREEN J.L.: Malignant teratoma of the ovary.
J. Obst. & Gyn. 21:669, 1963
- (18) BREIDAHL H.D.: Hypercalcemia due to malignant ovarian Tumor.
Med. J. Australia 45:208, 1962

- (19) MC BRIDE R.A.: Gynandroblastoma.
J. Obst. & Gyn. 19:814, 1962
- (20) BROWN H.: Cushing's and malignant carcinoid syndromes from ovarian neoplasm.
Arch. Intern. Med. 115:490, 1965
- (21) BROWN J.B.: Urinary estrogen measurements and gynecology.
Rec. Prog. in Hormone Res. 18:359, 1962
- (22) BROWN W.W.: Hyperthyreoidism due to struma ovarii: Demonstration by radioiodine scan.
Acta endocr. 73:266, 1973
- (23) BRUCE J.E.F.: An Arrhenoblastoma with estimations of androgenic Steroids.
J.Obst.Gyn.Brit.Cwlth. 74:589, 1967
- (24) BRUK I.: Estrogen production by ovarian tumours in childhood.
Brit. Med. J. 26:191, 1960
- (25) BRYSON M.J.: Enzymic steroid conversions in a masculinovoblastoma.
J. Clin. Endocr. 22:773, 1962
- (26) BUKA N.J.: Malignant tumors of the ovary.
Am. J. Obst. Gyn. 90:383, 1964
- (27) BULWA F.M.: Ovarian teratoma containing arrhenoblastic tissue.
J. Obst.Gyn.Brit.Cwlth. 78:759, 1971
- (28) BURKERT L.: Ovarian malignancy and hemolytic anemia.
Annals of Intern. Med. 73:91, 1970

- (29) CAGAN R.N.: Masculinovoblastoma: an adrenal cortical type of tumor of the ovary.
Am. J. Obst. Gyn. 73: 885, 1957
- (30) CARLSEN R.B.: Human chorionic gonadotropin.
The J. of biological chem. 248:6810, 1973
- (31) CASTANO-ALMENDRAL A.: Das Ovarialkarzinom.
Gynäkologe 3,1:17, 1970
- (32) CHATTERJEE K.:Carcinoid heart disease from primary ovarian corcinoid tumors.
Am. J. Med. 45:643, 1968
- (33) CIVANTOS F.: Carcinomas with trophoblastic differentiation and secretion of chorionic gonadotropin.
Cancer 29:789, 1972
- (34) CONNOR T.B.:Gonadotropin - dependent Krukenberg tumor causing virilization during pregnancy.
J. Clin. Endocr. 28: 198, 1968
- (35) CORRAL-GALLARDO J.: The polycystic ovary VI.
Acta. Endocr. 52:425, 1966
- (36) CRUIKSHANK D.P.: Arrhenoblastoma associated with adrenal androgenic hyperfunction.
J. Obst. & Gyn. 43:535, 1974
- (37) DANILOV I.V.: Function of some endocrine organs in patients with ovarian cancer.
Akush. Ginekol. 45:22,1969
- (38) DE ALVAREZ R.R.: Virilizing lipoid tumors of the ovary.
J. Obst. & Gyn. 35:956, 1970

- (39) DE LIMA G.R.: Masculinizing lipoid celltumor of the ovary.
J. Obst. & Gyn. 28:209, 1966
- (40) DINNERSTEIN A.J.: Granulosa-theka cell tumors.
J. Obst. & Gyn 31:654, 1968
- (41) DIVINO L.G.: Masculinization in pregnancy.
J. Obst. & Gyn. 28:842, 1966
- (42) DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen,
7. Auflage, Basel 1968, Seite 425
- (43) DORFMAN R.I. in PINCUS G.: Biological activities of steroids.
Academic Press, New York 1960, S. 445
- (44) DUNNIHOO D.R.: Hilar-cell tumors of the ovary.
J. Obst. & Gyn. 27:703, 1966
- (45) ECHT C.R.: Androgen excretion patterns in a patient with a metastatic hilus cell tumor of the ovary.
Am. J. Obst. Gyn. 100:1055, 1968
- (46) EDDIE D.A.S.: Hormonal activity with ovarian tumours.
J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth. 74:283, 1967
- (47) EDWARDS L.L.: Endocrine studies in postmenopausal women with ovarian tumours.
J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth. 78:467, 1971
- (48) EHRLICH E.: Aldosteronism and precocious puberty due an ovarian androblastoma.
J. Clin. Endocr. 23:358, 1963

- (49) EMGE L.A.: Functional and growth characteristics of struma ovarii.
Am. J. Obst. Gyn. 40:738, 1940
- (50) ENGEL L.L.: Neutral steroids in the urine of a patient with a luteoma of the ovary.
J. Clin. Endocr. & Metab. 13:903, 1953
- (51) EPSTEIN J.A.: Ovarian adrenal rest tumor simulating adrenal virilism.
Am. J. Obst. Gyn. 74:982, 1957
- (52) FAHMY D.A.: A comparison of the metabolism in vitro of 7 α -³H-Dehydroepiandrosterone sulphate and 4-C¹⁴-Pregnenolone by tissue from a hilus cell tumor of the ovary.
J. Endocr. 41:61, 1968
- (53) FATHALLA M.F.: The role of the ovarian stroma in hormone production by ovarian tumours.
J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth. 75:78, 1968
- (54) FERENCZY A.: Para-endocrine hypercalcemia in ovarian neoplasms.
Cancer 27:427, 1971
- (55) FLICKINGER C.L.: Free and conjugated estrogens of an ovarian cystadenoma and granulosa cell tumor.
J. Clin. Endocr. 25:1231, 1965
- (56) GALLAGHER T.F.: Steroid production and metabolism in metastatic arrhenoblastoma.
J. Clin. Endocr. 22:970, 1962
- (57) GELLÉ P.: Étude clinique, histologique et biochimique de l'arrhénoblastome de l'ovaire.
Rev. Franc. Gynéc. 69:311, 1974

- (58) GIUSTI G.: Ovarian Dysgerminoma with precocious iso-sexual puberty followed by virilization.
J.Obst. & Gyn. 20:755, 1962
- (59) GOLDBERG B.: A histochemical study of steroid-3 β -ol-dehydrogenase activity in some steroid producing tumors.
Am. J. Obst. Gyn. 86:1003, 1963
- (60) GOLDSTEIN D.P.: Arrhenoblastoma in first cousins.
J. Obst. & Gyn. 35:444, 1970
- (61) GOLDZIEHER J.W.: Steroid excretion by ovarian lipid cell tumor.
Clin. Obst. Gyn. 7:1172, 1964
- (62) GOODAL C.M.: On paraendocrine cancer syndrome.
Int. J. Cancer 4:1, 1969
- (63) GRIFFIN N.B.: Masculinizing adrenal tumor of the ovary.
J. Obst. Gyn. 21:245, 1963
- (64) GRIFFITHS K.: Steroid biosynthesis in vitro by granulosa theca cell tumour tissue.
J. Endocr. 91:247, 1964
- (65) GRIFFITHS K.: Steroid synthesis in vitro by tumour tissue from a dysgenetic gonad.
J. Endocr. 94:155, 1966
- (66) GRIFFITHS K.: Steroid biosynthesis in vitro by tissue from a granulosa cell multilocular cystadenoma.
J. Endocr. 95:299, 1966

- (67) GUSBERG S.B.: Clinical significance of struma ovarii.
Am. J. Obst. Gyn. 48:537, 1944
- (68) GUSBERG S.B.: Proliferative endometrial response
to theca-Granulosacell tumors.
Trans Am. Gynecol. Soc. 94:184, 1971
- (69) HALE J.: Krukenberg tumor of the ovaries.
J. Obst. &Gyn. 30:221, 1967
- (70) HAMWI G.I.: Testosterone synthesis by a Brennertumor.
Am. J. Obst. Gyn. 86:1015, 1963
- (71) HANCOCK K.W.: The value of plasma testosterone estimation in the diagnosis of virilizing ovarian neoplasia.
J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth 79:846, 1972
- (72) HELD E.: Über einen Fall von Arrhenoblastom.
Gynaecologia 147:402, 1959
- (73) HOBBS C.B.: Review of endocrine syndromes associated with tumours of non-endocrine origin.
J. Clin. Path. 19:119, 1966
- (74) HOBSON B.M.: Dysgerminoma of the ovary and gonadotropin excretion.
J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth. 73:131, 1966
- (75) HOLZNER J.H.: Hormonell aktive Tumoren des Ovars.
DMW 101:123, 1976
- (76) HUGHESDON P.E.: Ovarian lipoid and theca cell tumors, their origins and interrelationships.
Obst. Gyn. Survey 21:245, 1966

- (77) HUSSLEIN H.: Maligne Ovarialtumoren.
Fortschr. Med. 92:16, 1974
- (78) HUTCHISON J.R.: Coexisting metastatic choriocarcinoma and normal pregnancy.
J. Obst. & Gyn. 31:331, 1968
- (79) JANOVSKI N.A.: Histologie und Einteilung der Ovarialtumoren. In: Schwalm: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Urban & Schwarzenberg, München 1974 Band 8, S. 651.
- (80) JEFFCOATE S.L.: Steroid synthesis in vitro by a hilar cell tumor.
Am. J. Obst. Gyn. 101:684, 1968
- (81) JONES J.E.: Cushing's syndrome induced by the ectopic production of ACTH by a bronchial carcinoid.
J. Clin. Endocr. 29:1, 1969
- (82) JOSSO G.: Gonadoblastoma.
The J. of Pediatrics 74:427, 1969
- (83) JUDD H.L.: Preoperative localization of a testosterone-secreting ovarian tumor by retrograde venous catheterization and selective sampling.
Am. J. Obst. Gyn. 120:91, 1974
- (84) JUNG G.: Biochemische Untersuchungen über Enzyme im Ovarium.
Bibliotheka gynaecologica Fasc. 34:1, 1965
- (85) KAISTRUKOVA D.S.: Long term results of treatment in ovarian cancer.
Vopr. Onkol. 16:81, 1970

- (86) KAPLAN E.L.: A new provocative test for the diagnosis of the carcinoid syndrome.
Am. J. of Surgery 123:173, 1972
- (87) KASE N.: Steroid synthesis in abnormal ovaries.
I. Arrhenoblastoma.
Am. J. Obst. Gyn. 90:1251, 1964
- (88) KASE N.: Steroid synthesis in abnormal ovaries.
II. Granulosa cell tumor.
Am. J. Obst. Gyn. 90:1262, 1964
- (89) KAYSER P.: Die prognostische und therapeutische Beurteilung des Ovarialkarzinoms an Hand des Enzymstatus.
Gynaecologia 165:79, 1968
- (90) KECSKES L.: Östrogenbestimmungen im Gewebe bei Tumoren der Ovarien.
Zbl. Gynäkologie 1963/10:325
- (91) KEMPERS R.D.: Struma ovarii-ascitic, hyperthyroid and asymptomatic syndromes.
Ann. Int. Med. 72:883, 1970
- (92) KEPHART B.: Argentaffinoma (carcinoied in a benign cystic ovarian teratoma).
J. Obst. & Gyn. 15: 93, 1960
- (93) KEPP R./STEMMLER H.J.: Lehrbuch der Gynäkologie,
Thieme-Verlag, Stuttgart, 1971
- (94) KOBOR J.: Das östrogenenerzeugende Disgerminom.
Zbl. Gynäkologie 1963, 43:1531,
-

- (95) KOFLER E.: Hormone studies of an ovarian dysgerminoma.
Am. J. Obst. Gyn. 111:1028, 1971
- (96) KOSS L.G.: Masculinizing tumor of the ovary, apparently with adrenocortical activity.
Concer 23:1245, 1969
- (97) LAATIKAINEN T.: Plasma steroids in two subjects with androgen-producing tumors, arrhenoblastoma and gynandroblastoma.
J. Clin. Endocr. 34:580, 1972
- (98) LABHART K.: Klinik der inneren Sekretion.
Springer-Verlag, Berlin, 1971 S. 1019
- (99) LAURITZEN C.: In: II. International Congress on Hormonal Steroids, Mailand 1966,
Exc. med. Found. Amsterdam 1966, S. 294
- (100) LEES D.H.: Lipoidmasculinizing tumours of the ovary.
J. Obst. Gyn. Brit. Emp. 65:710, 1958
- (101) LEHMANN W.D.: Kombiniertes Funktionstest mit Dexamethason und Choriongonadotropin zur Diagnose androgenbildender Ovarialtumoren.
Geburtshilfe & Frauenheilkunde 32,11:913,1972
- (102) LIDDLE G.W.: The ectopic ACTH syndrome.
Cancer-Res. 25:1057, 1965
- (103) LIPSETT M.B.: Malignant lipid cell tumor of the ovary: clinical, biochemical and etiological considerations.
J. Clin. Endocr. Metab. 30:336, 1970

- (104) LOUROS N.C.: Individual 17-Ketosteroid excretion in a case of arrhenoblastoma and its response to corticotropin and human chorionic gonadotropin stimulation and to dexamethasone inhibition.
J. Clin. Endocr. 26:645, 1966
- (105) LUTWAK'MANN C.: Carbonic anhydrase in the female reproductive tract. Occurrence, distribution and hormonal dependence.
J. Endocr. 13:26, 1955
- (106) LYON F.A.: Granulosa-cell tumors of the ovary.
J. Obst. & Gyn. 23:67, 1963
- (107) MAHESH V.B.: Endocrine studies in the arrhenoblastoma.
Am. J. Obst. Gyn. 107:183, 1970
- (108) MAIDMAN J.E.: Steroid metabolism in arrhenoblastoma.
J. Obst. & Gyn. 44:333, 1974
- (109) MALKASIAN G. D.: Functioning tumors of the ovary in women under forty.
J. Obst. & Gyn. 26:669, 1965
- (110) MARSH J.M.: Estrogen synthesis in a femini zing ovarian granulosa cell tumor.
J. Clin. Endocr. 22:1196, 1962
- (111) MC DONOUGH P.G.: Gonadoblastoma.
J. Obst. & Gyn. 29:54, 1967
- (112) MELMON K.L.: Implication of the kallikrein-system in production of the carcinoid flush.
J. Clin. Invest. 43:1308, 1964

- (113) MACKAY A.M.: Tumors of dysgenetic gonads (gonadoblastoma): ultrastructural and steroidogenic aspects.
Cancer 34:1108, 1974
- (114) MEYER R.: Beiträge zur Frage der Funktion von Tumoren der Ovarien, insbesondere solcher, die zur Vermännlichung führen. Arrhenoblastome.
Zbl. Gynäkologie 54:2374, 1930
- (115) MEYER-HOFMANN G.: Spontanhypoglykämien bei extrapankreatischem Tumor.
DMW 48:2106, 1960
- (116) MEYERS K.R.: Virilizing lipoid cell tumor of the ovary.
J. Obst. & Gyn. 31:13, 1968
- (117) MICHAEL C.A.: Pelvic fibroma causing recurrent attacks of hypoglycaemia in a postmenopausal patient.
proc. Royal Soc. Med. 59:835, 1966
- (118) MORI T.: Clinical and biochemical studies of a patient with a hilus cell tumour.
J. Endocr. 47:13, 1970
- (119) MORROW L.B.: Ovarian lipoid cell tumor: urinary steroid response to adrenocorticotropin and chorionic gonadotropin.
J. Clin. Endocr. 28:1756, 1968
- (120) MÜLLER G.: The effect of serotonin on renal tubular system.
Acta Endocr. 59:23, 1968

- (121) MYERS W.P.L.: Hypercalcemia in neoplastic disease.
Cancer 9:1135, 1956
- (122) NEIGUS I.: Ovarian dysgerminoma with
chorionepithelioma.
Am. J. Obst. Gyn. 69:838, 1955
- (123) NETSCHAJEWA I.D.: Zbl. Gyn. 93:1659, 1971
- (124) NEUBECKER R.D.: Embryonal carcinoma of the ovary.
Cancer 15:546, 1962
- (125) NICHOLS J.: ACTH-like excretion from carcinoma
of the ovary.
JAMA 182:133, 1962
- (126) NIEMINEN U.: Struma ovarii.
Acta Obst. Gyn. Scand. 42:399, 1963
- (127) NOBLE R.L.: Spontaneous and estrogen-produced
tumors in NB rats and their behavior
after transplantation.
Cancer Res. 35:766, 1975
- (128) NOCKE G.: Urinary steroid excretion in an adrenal
like tumour of the ovary and in a
gynandroblastoma of the ovary.
Excerpta Med. Found. Amsterdam; Proc.
II. Intern. Congress Endocr. 1965
- (129) NORRIS H.J.: Prognosis of granulosa theka tumors
of the ovary.
Cancer 21:255, 1968
- (130) NORRIS H.J.: Virilization associated with cystic
granulosa tumors.
J. Obst. & Gyn. 34:629, 1969

- (131) NOVAK E.R.: Arrhenoblastoma of the ovary.
J. Am. Obst. Gyn. 92:1082, 1965
- (132) NOVAK E.R.: Gynandroblastoma of the ovary:review
of 8 cases from the ovarian tumor registry.
J. Obst. & Gyn. 30:709, 1967
- (133) NOVAK E.R.: Feminizing gonadal stromal tumors.
J. Obst. & Gyn. 38:701, 1971
- (134) ODELL W.D.: Increased thyroid function without
clinical hyperthyreoidism in patients with
choriocarcinoma.
J. Clin. Endocr. 23:658, 1963
- (135) O'HERN T.M.: Arrhenoblastoma.
J. Obst. & Gyn 19:758, 1962
- (136) OMENN G.S.: Hyperparathyreoidism associated with
malignant tumors of non parathyroid origin.
Cancer 24:1004, 1969
- (137) O'NEILL R.T.: Hypoglycemia associated with serous
cystadenocarcinoma of the ovary.
J. Obst. & Gyn. 35:287, 1970
- (138) OSBORN R.H. .: Androgen studies in a patient with
lipoid cell tumor of the ovary.
J. Obst. & Gyn. 33:666, 1969
- (139) PARKER C.R.: In vivo endocrine studies in adrenal
rest tumor of ovary.
J. Obst. & Gyn 44:327, 1974
- (140) PARSONS V.: Cushing's syndrome associated with
adenocarcinoma of the ovary.
Lancet II 992, 1958

- (141) PEDOWITZ P.: Arrhenoblastoma of the ovary.
J. Obst. & Gyn. 16:62, 1960
- (142) PEDOWITZ P.: Adrenal like tumors of the ovary.
J. Obst. & Gyn. 19:183, 1962
- (143) PEPUS M.: Ovarian neoplasia and sexual precocity.
J. Obst. & Gyn. 29:828, 1967
- (144) PERLMUTTER M.: Inhibition of a cervical thyroid gland by a functioning struma ovarii.
J. Clin. Endocr. 11:621, 1951
- (145) PFLEIDERER A.: Incidence and histochemical investigation of enzymatically active cells in stroma of ovarian tumors.
Am. J. Obst. Gyn. 102:997, 1968
- (146) PFLEIDERER A.: Klinik und Pathologie der Lactatdehydrogenase im Ovarialcarcinom.
Z. Krebsforschung; 72:329, 1969
- (147) PLATE W.P.: An ovarian interstitial-cell tumour with oestrogenic function.
Acta Endocr. 26:489, 1957
- (148) PLAUT A.: Struma of ovary.
Arch. Path. 10:161, 1930
- (149) PLIMTON H.C.: Hypercalcemia in malignant disease without evidence of bone destruction.
Am. J. Med. 21:750, 1956
- (150) PLOTZ E.J.: Steroid synthesis in cystadenocarcinoma of the ovaries.
Am. J. Obst. Gyn. 94:189, 1966

- (151) PLOTZ E.J.: Enzymatic activities related to steroid synthesis in common ovarian cancer.
Am. J. Obst. Gyn. 97:1050, 1967
- (152) POLIAK A.: Effect of human chorionic gonadotropin on postmenopausal women.
Am. J. Obst. Gyn. 101:731, 1968
- (153) PRUNTY F.T.G.: Adrenocortical hyperfunction and potassium metabolism in patients with 'non-endocrine' tumors and Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr. Metab. 23:737, 1963
- (154) RADMAN H.M.: Arrhenoblastoma of the ovary.
Am. J. Obst. Gyn. 106:1187, 1970
- (155) RAGONESE P.: Valutazione isto-autoradiografica delle influenza delle stimuline ipofisarie sulla incorporazione del fosfora radioattivo (P_{32}) nell' ovario delle ratte ipofisectomizzate.
Arch. Ostet. Ginec. 64:145, 1959
- (156) RAMAGOPAL E.: Studies of the distribution of jodine and protein in a struma ovarii.
J. Clin. Endocr. 25:526, 1965
- (157) RIGGS B.L.: Association of Cushing's syndrome and neoplastic disease.
Arch. Int. Med. 108:841, 1961
- (158) RIVETT J.D.: Hypercalcaemia associated with an ovarian carcinoma of mesonephromatous type.
J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth. 79:1047, 1972

- (159) ROBBOY S.J.: Carcinoid metastatic to the ovary.
Cancer 33:798, 1974
- (160) ROME R.N.: Ovarian tumours in postmenopausal women.
J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth. 80:984, 1973
- (161) ROSNER J.M.: In vivo and in vitro production of testosterone by a lipoid ovarian tumor.
Am. J. Med. 37:638, 1964
- (162) ROSNER J.M.: In vivo and in vitro studies of virilizing syndromes.
Exc.Med.Int.Congr.Series 112:231, 1966
- (163) ROSS L.: Mesonephric corcinoma of the ovary producing hypercalcemia.
Am. J. Obst. Gyn. 100:418, 1968
- (164) RYAN K.J.: Biogenesis of steroid hormones in the human ovary.
Rec.Prog. in Horm. Res. 21:367, 1965
- (165) SANDBERG A.A.: Androgen biosynthesis by ovarian lipoid cell tumor.
J. Clin. Endocr. 22:929, 1962
- (166) SANDLER M.: Prostaglandins in amine-peptide-secreting tumours.
Lancet II 1053, 1968
- (167) SATO T.: A clinical and metabolic study of masculinizing arrhenoblastoma.
Am. J. Obst. Gyn. 104: 1124, 1969

- (168) SAUER W.G.: Functioning carcinoid tumors.
Gastroenterology 34:216, 1958
- (169) SAVARD K.: Formation of androgens by human
arrhenoblastoma tissue in vitro.
J. Clin. Endocr. Metab. 21:165, 1961
- (170) SAXENA B.: Serum placental lactogen levels in
patients with molar pregnancy and
trophoblastic tumors.
Am. J. Obst. Gyn. 102:115, 1968
- (171) SCHREINER W.: Ovar; in Siegenthaler W.: Klinische
Pathophysiologie, Thieme-Verlag,
Stuttgart, 1970 S. 359
- (172) SCOTT J.S.: Ovarian endocrine activity in
association with hormonally inactive
neoplasia.
Am. J. Obst. Gyn. 97:161, 1967
- (173) SCULLY R.E.: Luteinization of the stroma of
metastatic cancer involving the ovary
and its endocrine significance.
Cancer 14:827, 1961
- (174) SCULLY R.E.: Sex cord tumor with annular tubules:
a distinctive ovarian tumor of the
Peuth-Jeghers syndrome.
Cancer 25:1107, 1970
- (175) SCULLY R.E.: Gonadoblastoma.
Cancer 25:1340, 1970
- (176) SECHER E.: A case of gonadotropin-producing tumor.
Acta. Obst. Gyn. Scand. 37:97, 1958

- (177) SEIFERT H.: Paraneoplastisches Hyperkalzämie-Syndrom bei Ovarialkarzinom.
DMW 92:1104, 1967
- (178) SENN H.J.: Treatment of advanced inoperable ovarian carcinoma.
Therap. Umsch. 39:651, 1973
- (179) SHAABAN A.H.: Functioning Brennertumor of the ovary.
J. Obst. & Gyn. 13:138, 1958
- (180) SHANE J.: Aberrant hormone activity by tumors of gynecologic importance.
Am. J. Obst. Gyn. 121:133, 1975
- (181) SHUSTER M.: Carcinoid tumor metastasizing to the ovaries.
J. Obst. & Gyn. 36:515, 1970
- (182) SIMMER H.: Arrhenoblastom und Schwangerschaft.
Archiv für Gynäkologie 196:541, 1962
- (183) SMITH F.G.: Pathology and physiology of struma ovarii.
Arch. Surg. 53:603, 1946
- (184) SMITH J.P.: Hypercalcemia accompanying ovarian mesonephroma without skeletal metastases.
Southern Med. J. 61:375, 1968
- (185) SOBRINHO L.G.: Adrenal rest cell tumor of the ovary.
J. Obst. & Gyn. 36:895, 1970
- (186) SPADONI L.R.: Virilization coexisting with Krukenberg tumor during pregnancy.
Am. J. Obst. Gyn 92:981, 1965

- (187) STADEL B.V.: Dietary iodine and risk of breast,
endometrial and ovarian cancer.
Lancet I: 890, 1976
- (188) STEINER H.: Granulosa cell tumor - ovary.
Am. J. of diseases of child. 104:95, 1962
- (189) TALAS M.: Eierstocksdisgerminom und -chorion-
epitheliom teratogener Herkunft und
Analyse hermonaler Spiegel.
Zbl. Gynäkologie, 1957, 7:256
- (190) TALLEY R.W.: Recurrent corcinoma of the ovary,
unusual manifestations and management
problems.
Ann. Int. Med. 64:117, 1966
- (191) TAMM J.: Der Testosteronstoffwechsel beim Menschen.
DMW 92:1983, 1967
- (192) TASHJIAN A.H.: Immunochemical identification of
parathyroid hormone in non-parathyroid
neoplasms associated with hypercalcemia.
J. Exp. Med. 119:467, 1964
- (193) TAYLOR H.B.: Lipid cell tumors of the ovary.
Cancer 20:1953, 1967
- (194) THIERY M.: Histochemistry of heterotopic thyroid
tissue in the human ovary.
Gynäkologia 160:237, 1965
- (195) TODESCO S.: Primary aldosteronism due to a
malignant ovarian tumor.
J. Clin. Endocr. Metab. 41:809, 1975

- (196) TROEN P.: Perfusion studies of the human placenta.
I. Effect of oestradiol and human
chorionic gonadotropin in citric acid
metabolism.
J. Clin. Invest. 37:1516, 1958
- (197) TURUNEN A.: Hormonal secretion of Krukenberg
tumours.
Acta Endocr. 20:50, 1955
- (198) UEDA G.: Clinical, histochemical, and biochemical
studies of an ovarian dysgerminoma with
trophoblast and leydig - cells.
Am. J. Obst. Gyn. 114:748, 1972
- (199) WAGNER V.P.: Androgen and estrogen production by
a lipid ovarian tumor.
Obst. Gyn. 42:903, 1973
- (200) WASER P.G.: Verteilung und Metabolismus von
¹⁴C-dl-5-Hydroxytryptophan bei zwei
Karzinoidpatienten.
Schweiz. Med. W. 100:823, 1970
- (201) WEESAKUL M.: Choriocarcinoma of the ovary in an
unmarried women.
Siriraj Hosp. Gaz. 24:1939, 1972
- (202) WIEST G.: Metabolism of progesterone-4-C-14 by an
arrhenoblastoma.
J. Clin. Endocr. Metab. 19:297, 1959
- (203) WILKINSON E.J.: Alpha-fetoprotein and endodermal
sinus tumor of the ovary.
Am. J. Obst. Gyn. 116:711, 1973

- (204) WILLIGHAGEN R.G.: Enzym histochemistry of ovarian tumors.
Am. J. Obst. Gyn. 100:393, 1968
- (205) WINZELER H.: Zur Klinik, Diagnose und Differentialdiagnose des Arrhenoblastoms.
Schweiz. Med. W. 87:1562, 1957
- (206) WOODRUFF D.J.: Enzymic histochemical reactions in two Krukenberg tumors associated with clinically different endocrine patterns.
Am. J. Obst. Gyn. 100:405, 1968
- (207) WREN G.B.: Oestrogenic activity associated with nonfeminizing tumours after the menopause.
Brit. Med. J. 1963/2:842
- (208) YOUNGLAI E.V.: Arrhenoblastoma: in vivo and in vitro studies.
Am. J. Obst. Gyn 116: 401, 1973
- (209) ZONDEK H.: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen.
B. Schwabe & Co, Basel 1953
- (210) SHINADA T.: Estrogen synthesis by Brenner Tumors.
Am. J. Obst. & Gyn. 116:408, 1973
- (211) KOUDSTALL J.: Ovarian Tumors investigated by histochemical and enzyme histochemical methods.
Am. J. Obst. Gyn. 102:1004, 1968

L E B E N S L A U F

Am 5. 4. 1948 wurde ich, Edwin Hertkorn, als Sohn des Kaufmanns Alois Hertkorn und dessen Ehefrau Josefine geb. Grall als zweites von drei Kindern in Wangen/Allgäu geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Kreßbronn/Bodensee, anschließend das Graf-Zeppelin-Gymnasium in Friedrichshafen und danach das Gymnasium St. Nepomuk der Benediktiner in Rohr/Niederbayern, wo ich im Jahr 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Im Herbst 1968 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

Nach einem Studium von elf Semestern legte ich im Frühjahr 1974 dort auch das Staatsexamen ab.

Die Medizinalassistentenzeit leistete ich auf der chirurgischen, internen und gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Kelheim ab. Seit meiner Approbation als Arzt, am 1. 7. 1975, bin ich als Stationsarzt auf der Internen Abteilung tätig.

